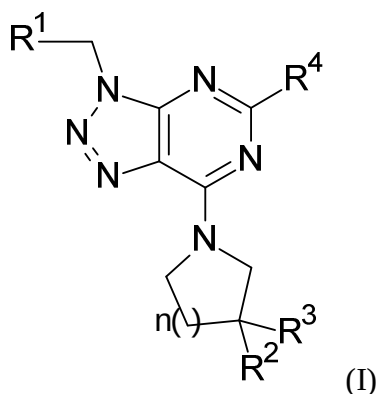


DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA CON AFINIDAD POR LOS RECEPTORES CANABINOIDES TIPO-2

La presente invención se refiere a nuevos derivados de [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina con
5 afinidad para el receptor de canabinoide de tipo 2 (CB2), a la preparación de los mismos y la
utilización diagnóstica y terapéutica de los mismos.

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



10 en las que:

R¹ es un anillo seleccionado de entre fenilo y [1,2,5]oxadiazolilo, en el que dicho anillo se
sustituye con un sustituyente seleccionado de entre halosulfonilo, halosulfonilalquilo,
isotiocianatoalquilo, isotiocianato, aminoalquildisulfanilalquilo,
hidroxialquildisulfanilalquilo, hidroxialquildisulfanilo, aminoalquildisulfanilo, halógeno,
15 alquilo, piridinildisulfanilalquilo, benzotriazolilsulfonilalquilo, dihidroxialquildisulfanilalquilo
y piridinildisulfanilo y opcionalmente sustituido adicionalmente con ciano,

R² y R³ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno,
tiohidroxilo, tiohidroxiazetidino, azido, isotiocianato y alquildisulfanilo,
20 con la condición de que por lo menos uno de entre R¹, R² y R³ sea un grupo que comprende
sulfonilo, isotiocianato, disulfanilo, tiohidroxilo o azido,

R⁴ es alquilo o fenilhaloalquilo, y

25 n es 0 o 1,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se han encontrado nuevos derivados de [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina que presentan una afinidad y selectividad elevadas para el receptor del canabinoide CB2. Estos compuestos presentan un efecto modulador sobre la actividad del receptor de CB2. La expresión "efecto modulador" se refiere especialmente a efectos agonistas, antagonistas y/o agonistas inversos.

5

Los agonistas del receptor de canabinoide 2 resultan útiles para la terapia y/o la profilaxis en un mamífero. 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 cardiaca, isquemia/infarto miocárdico, esclerosis sistémica, daño térmico, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia de gingivitis, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, ictus, ataque isquémico transitorio o uveitis.

15

Los agonistas inversos del receptor de canabinoide 2 resultan útiles para la terapia y/o la profilaxis en un mamífero.

20

El compuesto de fórmula (I) resulta particularmente útil en el tratamiento o la profilaxis del dolor, dolor neuropático, asma, osteoporosis, inflamación, enfermedades psiquiátricas, psicosis, oncología, encefalitis, malaria, alergia, trastornos inmunológicos, artritis, trastornos gastrointestinales, trastornos psiquiátricos, artritis reumatoide, psicosis y alergia.

25

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

30

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).

Los moduladores del receptor de canabinoide 2 resultan útiles para la terapia y/o la profilaxis en un mamífero.

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 agonistas inversos del receptor de canabinoide 2 resultan útiles para la terapia y/o la profilaxis en un mamífero.

- 10 El compuesto de fórmula (I) resulta particularmente útil en el tratamiento o la profilaxis del dolor, dolor neuropático, asma, osteoporosis, inflamación, enfermedades psiquiátricas, psicosis, oncología, encefalitis, malaria, alergia, trastornos inmunológicos, artritis, trastornos gastrointestinales, trastornos psiquiátricos, artritis reumatoide, psicosis y alergia.
- 15 El interés en ligandos de receptor de CB2 se han estado incrementando constantemente durante la última década (actualmente 30 a 40 solicitudes de patente/año). La evidencia de diferentes fuentes apoya la perspectiva de que la señalización de endocannabinoides lipídicos mediante receptores de CB2 representa un aspecto del armamento protector de los mamíferos (Pacher P., *Prog. Lipid Res.* 50:193, 2011). Su modulación mediante los agonistas o agonistas
20 inversos/antagonistas selectivos de receptores de CB2 (dependiendo de la enfermedad y el estadio de la misma) presenta un potencial terapéutico único en un enorme número de enfermedades. Para los agonistas inversos/antagonistas de CB2 se han demostrado oportunidades terapéuticos para muchas condiciones patológicas, incluyendo el dolor (Pasquini S., *J. Med. Chem.* 55(11): 5391, 2012), el dolor neuropático (García-Gutiérrez M.S., *Br. J. Pharmacol.* 165(4): 951, 2012), los trastornos psiquiátricos (García-Gutiérrez M.S., *Br. J. Pharmacol.* 165(4): 951, 2012), la psicosis (García-Gutiérrez M.S., *Br. J. Pharmacol.* 165(4): 951, 2012), la osteoporosis y la inflamación (Sophocleous A., *Calcif. Tissue Int.* 82(supl. 1):resumen OC18, 2008), las enfermedades psiquiátricas y la psicosis (García-Gutiérrez M.S., *Br. J. Pharmacol.* 165(4): 951, 2012), la oncología (Preet, A., *Cancer Prev. Res.* 4: 65, 2011), la encefalitis y la malaria (Zimmer, A., documento nº WO2011/45068), la alergia y la inflamación (Ueda Y., *Life Sci.* 80(5): 414, 2007), la encefalitis y la malaria (Zimmer, documento nº WO2011/45068), la el asma (Lunn C.A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 316(2): 780, 2006), los trastornos inmunológicos (Fakhfour G., *Neuropharmacology* 63(4): 653, 2012), la artritis reumatoide (Chackalamannil S., documento
- 25
- 30

n° US 7776889), la artritis (Lunn C.A., J. Pharmacol. Exp. Ther. 316(2): 780, 2006) y los trastornos gastrointestinales (Barth, F., patente FR n° 2887550).

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

Los compuestos de la invención contienen grupos funcionales tales como fluoruro de sulfonilo, isotiocianato, tiol, azida y metildisulfanilo, que opcionalmente pueden utilizarse para formar un enlace covalente con el receptor de CB2. Dichas moléculas orgánicas pequeñas como modificadores covalentes pueden utilizarse para la detección y la localización de la diana, para la obtención de imágenes y para la utilización terapéutica (comparar, por ejemplo, Adebayo A., Adeniyi, Ramesh, Muthusamy & Mahmoud ES Soliman, Expert Opin. Drug Discov. 11(1):79-90, 2016).

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-C₈ 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 y terc-butilo.

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.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo sustituido con por lo menos un halógeno, en particular sustituido con uno a cinco halógenos, en particular uno a tres halógenos. Un "haloalquilo" particular es difluorometilo.

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

El término "amino", solo o en combinación, significa el grupo amino primario ($-\text{NH}_2$), el grupo amino secundario ($-\text{NH}-$) o el grupo amino terciario ($-\text{N}-$).

El término "sulfonilo", solo o en combinación, significa el grupo $-\text{SO}_2-$.

5

El término "disulfanilo", solo o en combinación, significa el grupo $-\text{S}-\text{S}-$.

El término "isotiocianato", solo o en combinación, significa el grupo $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$.

10 Los términos "tiohidroxilo" y "tiohidroxi", solos o en combinación, significa el grupo $-\text{SH}$.

El término "azido", solo o en combinación, significa el grupo $-\text{N}_3-$.

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 compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en los compuestos parentales *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 pivaloiloimetilo. Además, cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales 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, terc-butoxicarbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

El compuesto de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede 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 un anillo seleccionado de entre fenilo y [1,2,5]oxadiazolilo, en el que dicho anillo se sustituye con un sustituyente seleccionado de entre halosulfonilo, halosulfonilalquilo,

isotiocianatoalquilo, isotiocianato, aminoalquildisulfanilalquilo, hidroxialquildisulfanilalquilo, hidroxialquildisulfanilo, aminoalquildisulfanilo, halógeno y alquilo,

5 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, tihidroxilo, tihidroxiazetidino, azido, isotiocianato y alquildisulfanilo, con la condición de que por lo menos uno de entre R^1 , R^2 y R^3 sea un grupo que comprende sulfonilo, isotiocianato, disulfanilo, tihidroxilo o azido,

10 R^4 es alquilo o fenilhaloalquilo, y

n es 0 o 1,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

La invención se refiere además a:

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es un anillo seleccionado de entre fenilo y [1,2,5]oxadiazolilo, en el que dicho anillo se sustituye con un sustituyente seleccionado de
20 entre halosulfonilo, halosulfonilalquilo, isotiocianatoalquilo, isotiocianato, halógeno y alquilo,

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es un anillo seleccionado de entre fenilo y [1,2,5]oxadiazolilo, en el que dicho anillo se sustituye con un sustituyente seleccionado de
25 entre fluorosulfonilo, fluorosulfonilmetilo, isotiocianatometilo, isotiocianato, cloro y metilo,

un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es fluorosulfonilfenilo, fluorosulfonilmetilfenilo, isotiocianatometilfenilo, isotiocianatofenilo, clorofenilo y metil[1,2,5]oxadiazolilo,

30 un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno y R^3 es hidroxilo, tihidroxilo, azido, isotiocianato o metildisulfanilo, o R^2 y R^3 son ambos flúor simultáneamente,

un compuesto de fórmula (I) en la que R^4 es terc-butilo o fenildifluorometilo, y

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

un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es un anillo seleccionado de entre fenilo y [1,2,5]oxadiazolilo, en el que dicho anillo se sustituye con un sustituyente seleccionado de entre halosulfonilo, halosulfonilalquilo, isotiocianatoalquilo, isotiocianato, halógeno, alquilo, hidroxialquildisulfanilalquilo, piridinildisulfanilalquilo, dihidroxialquildisulfanilalquilo y opcionalmente se sustituyen adicionalmente con ciano.

un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es un anillo seleccionado de entre fenilo y [1,2,5]oxadiazolilo, en el que dicho anillo se sustituye con un sustituyente seleccionado de entre fluorosulfonilo, fluorosulfonilmetilo, isotiocianatometilo, isotiocianato, cloro, metilo, hidroxietildisulfaniletilo, fluorosulfoniletilo, piridinildisulfaniletilo, dihidroxietildisulfaniletilo y opcionalmente se sustituyen adicionalmente con ciano, y

un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fluorosulfonilfenilo, fluorosulfonilmetilfenilo, isotiocianatometilfenilo, isotiocianatofenilo, clorofenilo, metil[1,2,5]oxadiazolilo, hidroxietildisulfaniletilfenilo, fluorosulfoniletilfenilo, piridinildisulfaniletilfenilo, dihidroxietildisulfaniletilfenilo o (fluorosulfonil)ciano)fenilo.

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

fluoruro de 2-({5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)benceno-1-sulfonilo,

fluoruro de (2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}fenil)metanosulfonilo,

fluoruro de [2-({5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)fenil]metanosulfonilo,

5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-{[2-(isotiocianatometil)fenil]metil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

(3S)-1-(5-terc-butil-3-{[2-(isotiocianatometil)fenil]metil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ol,

5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[(2-isotiocianatofenil)metil]-3H-

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

fluoruro de 2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}benceno-1-sulfonilo,

10 2-{[(2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}fenil)metil]disulfanil}etan-1-amina,

2-{[(2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}fenil)metil]disulfanil}etan-1-ol,

15

2-[(2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}fenil)disulfanil]etan-1-ol,

2-[(2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}fenil)disulfanil]etan-1-amina,

20

2-{[2-({5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)fenil]disulfanil}etan-1-amina,

25 2-({[2-({5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)fenil]metil}disulfanil)etan-1-amina,

fluoruro de 2-({5-[difluoro(fenil)metil]-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)benceno-1-sulfonilo,

30

fluorur de 2-({5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)benceno-1-sulfonilo,

fluoruro de [2-({5-[difluoro(fenil)metil]-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)fenil]metanosulfonilo,

5 fluoruro de [2-({5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)fenil]metanosulfonilo,

(3S)-1-(5-[difluoro(fenil)metil]-3-{[2-(isotiocianatometil)fenil]metil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ol,

10 5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-{[2-(isotiocianatometil)fenil]metil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[(2-isotiocianatofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

15

1-{5-terc-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol,

1-{5-terc-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}azetidín-3-tiol,

20

(3S)-1-{5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol,

(3R)-1-{5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol,

25

(3S)-1-{5-terc-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol,

(3R)-1-{5-terc-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol,

30

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

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

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

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

10 5-[difluoro(fenil)metil]-7-[3-(metildisulfanil)pirrolidín-1-il]-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

3-[(2-clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-7-[3-(metildisulfanil)pirrolidín-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

15

7-(3-azidopirrolidín-1-il)-5-[difluoro(fenil)metil]-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

7-(3-azidopirrolidín-1-il)-3-[(2-clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-3H-

20 [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

3-[(2-clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

25 5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

fluoruro de 2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo,

30

2-[[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]metildisulfanil]etanol,

fluoruro de 2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo,

5 5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

2-[2-[2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]etanol,

10 2-[2-[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]etanol,

3-[[2-[2-(benzotriazol-1-ilsulfonil)etil]fenil]metil]-5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

15 fluoruro de 2-[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etanosulfonilo,

20 5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

2-[2-[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]etanamina,

25 2-[2-[2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]etanamina,

3-[2-[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]propane-1,2-diol,

30 2-[[2-[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]disulfanil]etanol,

5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-(piridín-2-ildisulfanil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y

5 fluoruro de 2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-3-etinilbencenosulfonilo.

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

10 fluoruro de 2-({5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)benceno-1-sulfonilo,

fluoruro de (2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}fenil)metanosulfonilo,

15 5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-{[2-(isotiocianatometil)fenil]metil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

(3S)-1-(5-terc-butil-3-{[2-(isotiocianatometil)fenil]metil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ol,

20 5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[(2-isotiocianatofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

fluoruro de 2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}benceno-1-sulfonilo,

25 1-{5-terc-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol,

30 (3S)-1-{5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol,

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

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

5-[difluoro(fenil)metil]-7-[3-(metildisulfanil)pirrolidín-1-il]-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

7-(3-azidopirrolidín-1-il)-3-[(2-clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina,

10 fluoruro de 2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo,

2-[2-[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etildisulfanil]etanol,

15 fluoruro de 2-[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etanosulfonilo,

5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

3-[2-[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etildisulfanil]propane-1,2-diol y

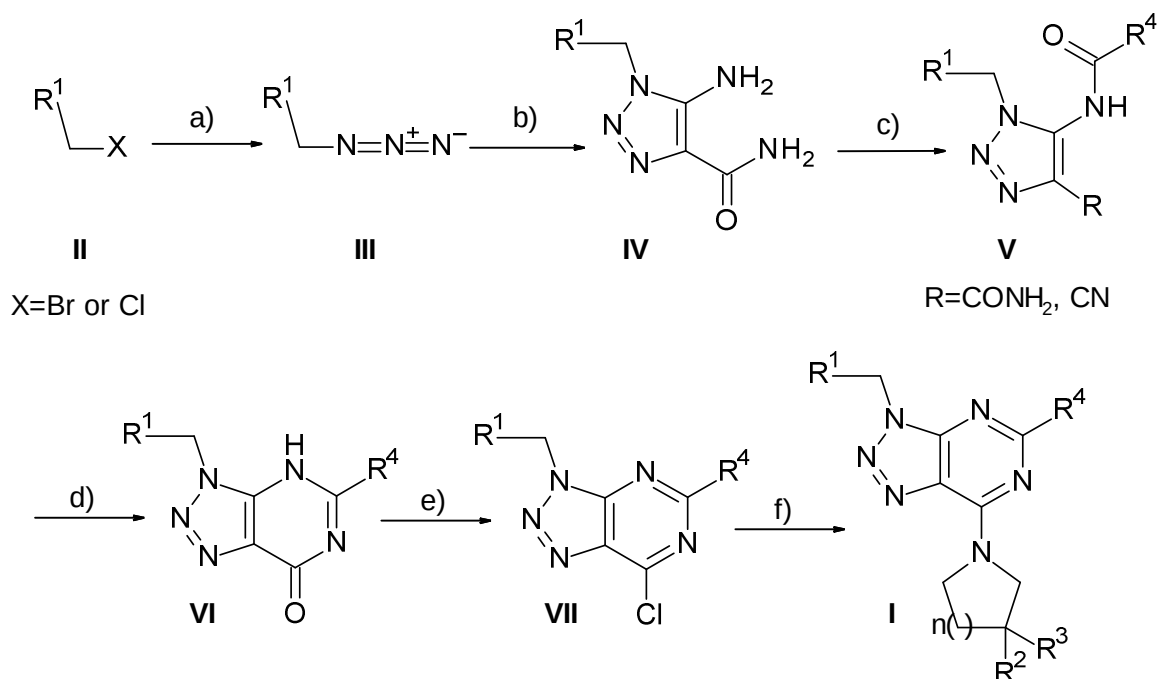
25 fluoruro de 2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-3-etinilbencenosulfonilo.

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 el esquema siguiente. 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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,
- 20 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

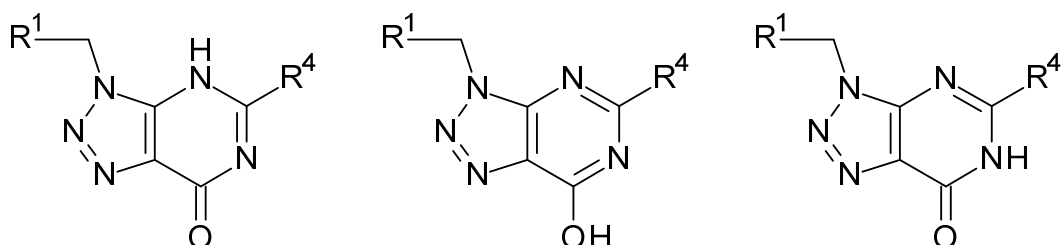


- a) Los haluros II se encuentran disponibles comercialmente o pueden sintetizarse según métodos conocidos de la técnica. Estos haluros II convenientemente se hacen reaccionar con azida sódica en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, etanol o DMF, proporcionando derivados de azida III. Las condiciones 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 (precaución: las azidas orgánicas evidentemente 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 y proporciona perfiles cinéticos más robustos ya que ayudan a disolver masas duras de NaN₃. También puede conducir a una mejor filtrabilidad de la mezcla de reacción final de azida. La filtración de la mezcla de reacción podría resultar necesaria, por ejemplo al llevar a cabo el seguimiento de la cicloadición en modo continuo en reactores de canales pequeños. La azida no resulta aislada y su solución se

introduce óptimamente en la etapa siguiente. Lo anterior también evita su aislamiento que también puede comportar cuestiones de seguridad.

- 5 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. El procedimiento por lotes habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre la ambiente y 50°C, preferentemente de entre la ambiente y 40°C (precaución: debe evaluarse cuidadosamente en todos los casos la seguridad del procedimiento). El procedimiento de cicloadición también es enmendable al modo continuo (para un ejemplo de la literatura relevante, ver Org. Process Res. Dev. 13(6):1401-1406, 2009) y en este caso la temperatura de reacción puede incrementarse a una temperatura superior a 50°C, por ejemplo (aunque sin limitación) a una temperatura de entre 50°C y 90°C, preferentemente de entre 60°C y 70°C.
- 10
- 15
- 20 c) Los derivados triazol V pueden obtenerse mediante acilación de IV con un haluro de acilo en presencia de una base, tal como DIEA, DMAP, piridina y similares. Se ha observado doble acilación y la formación de productos secundarios nitrilo. Estos pueden ser significativos al trabajar en, por ejemplo, piridina como solvente. Sin embargo, estos pueden minimizarse al utilizar DMA o NMP, preferentemente DMA, como solvente en lugar de piridina. Las condiciones preferentes implican la utilización de 1,0 a 2 equivalentes de piridina y cloruro de pivaloilo, preferentemente de 1,0 a 1,5 equiv., preferentemente aprox. 1,5 equiv. a una temperatura de entre 50°C y 100°C, preferentemente de 75°C a 85°C. Estos solventes polares de alto punto de ebullición también permiten el telescopado de la etapa siguiente de ciclización, simplificando en gran medida el procedimiento.
- 25
- 30 d) Pueden prepararse derivados de triazolopirimidina VI mediante ciclización intramolecular de derivado de triazol V en presencia de una base tal como KHCO_3 , Na_2CO_3 y agua, con o sin un solvente tal como metanol, etanol, dioxano y tolueno. Las condiciones preferentes alternativas implican la utilización de DMA o NMP como solventes, preferentemente DMA. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de

KHCO_3 a una temperatura de entre 130°C y 170°C , preferentemente de entre 140°C y 160°C . El compuesto VI puede existir en forma de un tautómero o de una mezcla de tautómeros, por ejemplo:



5

Opcionalmente, pueden hacerse reaccionar amido-amidas IV con nitrilos $\text{R}^4\text{-CN}$ en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , en un solvente, tal como DMF, preferentemente a temperaturas próximas al punto de ebullición del solvente para conseguir directamente las pirimidonas VI.

10

- 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.

15

20

- f) Se hacen reaccionar convenientemente cloruros VII con nucleófilos amina en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, DIEA o DBU en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, metanol, tolueno o DMF, rindiendo derivados triazolopirimidina I.

25

Estos derivados pueden ser los compuestos finales; sin embargo, preferentemente en el caso de que $\text{R}^1\text{-CH}_2$ =grupo bencilo sustituido, tal como p-metoxi-bencilo, dichos grupos pueden cortarse con TFA, CAN, hidrogenación y similares para proporcionar los derivados I (R^1 -

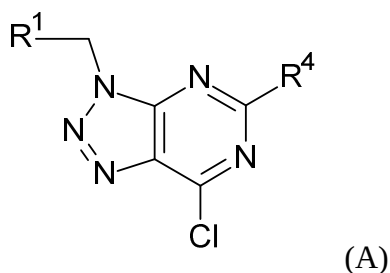
CH₂=H). R¹-CH₂ = bencilo representa un grupo protector alternativo adecuado. Evita la utilización de PMB-Cl (para la preparación del intermediario azida III correspondiente) que es conocido que presenta algunos problemas de estabilidad térmica (ver, por ejemplo, Organic Process Research & Development 9:1009-1012, 2005) y calidad variable según el proveedor. El grupo bencilo puede escindirse bajo condiciones de hidrogenolisis estándar, también en presencia, por ejemplo, de ácidos. En el caso de que se utilice HCl, los derivados I (R¹-CH₂=H) pueden aislarse potencialmente en forma de sales.

Los derivados triazol I (R¹-CH₂=H) se hacen reaccionar convenientemente con un haluro, (o sulfonato, tal como mesilato, un nonaflato o un tosilato) en presencia de base adecuada, tal como DIPEA, DBU, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ 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 PBU₃ o PPh₃, en un solvente apropiado, tal como THF, DCM o tolueno, proporcionando los derivados triazolopirimidina I.

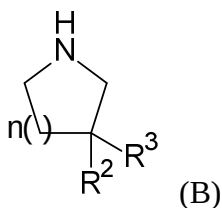
En el caso de que uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmula II, los reactivos de acilación utilizados en la etapa c) o las aminas utilizadas en la etapa f), contenga uno o más grupos funcionales que no sean estables o que sean reactivos bajo las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, pueden introducirse grupos protectores (PG) apropiados (tal como se indica en, por ejemplo, T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc., New York, 1999, 3a edición) 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 conocidos de la técnica.

En el caso de que uno o más compuestos de fórmulas II a VII, los reactivos de acilación utilizados en la etapa d) o las aminas utilizadas en la etapa f), contenga centros quirales, pueden obtenerse triazolopirimidinas de fórmula I como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, los cuales pueden separarse mediante métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo la HPLC (quiral) o la cristalización. Los compuestos racémicos pueden, por ejemplo, separarse en sus antípodas mediante sales diastereoméricas mediante cristalización o mediante la separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos utilizando un adsorbente quiral o un eluyente quiral.

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



en presencia de un compuesto de fórmula (B):



y una base, en la que R¹ a R⁴ y n son tal como se ha definido anteriormente.

En el procedimiento de la invención, la base es, por ejemplo, trietilamina, DIEA o DBU.

- 10 En el procedimiento de la invención, puede utilizarse un solvente, que puede seleccionarse de entre, por ejemplo, acetonitrilo, metanol, tolueno y DMF.

De esta manera, la invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I), preparada según un procedimiento de la invención.

15

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

20

25 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).

5

De esta manera, la invención se refiere además a:

un compuesto de fórmula (I) para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

10

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador terapéuticamente inerte.

15

La utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis del dolor, dolor neuropático, 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/infarto miocárdica, esclerosis sistémica, daño térmico, quemadura, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia de

20

gingivitis, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, ictus, ataque isquémico transitorio, uveitis, asma, osteoporosis, enfermedades psiquiátricas, psicosis, oncología, encefalitis, malaria, alergia, trastornos inmunológicos, artritis, trastornos gastrointestinales, artritis reumatoide o alergia.

25

Un compuesto de fórmula (I) para la utilización en el tratamiento o la profilaxis del dolor, dolor neuropático, 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

30

cardíaca, isquemia/infarto miocárdica, esclerosis sistémica, daño térmico, quemadura, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia de gingivitis, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, ictus, ataque isquémico transitorio, uveitis, asma, osteoporosis, enfermedades psiquiátricas, psicosis, oncología, encefalitis, malaria,

alergia, trastornos inmunológicos, artritis, trastornos gastrointestinales, artritis reumatoide o alergia.

Un método para el tratamiento o la profilaxis del dolor, dolor neuropático, 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/infarto miocárdica, esclerosis sistémica, daño térmico, quemadura, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia de gingivitis, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, ictus, ataque isquémico transitorio, uveitis, asma, osteoporosis, enfermedades psiquiátricas, psicosis, oncología, encefalitis, malaria, alergia, trastornos inmunológicos, artritis, trastornos gastrointestinales, artritis reumatoide o alergia, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) en un paciente que lo necesita, y la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la detección o la obtención de imágenes del receptor de CB2.

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

Ejemplos

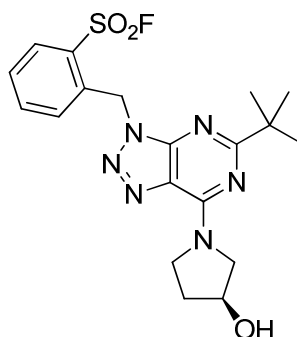
Abreviaturas

- 5 EM=espectrometría de masas, NAC=nitrato amónico cérico, CAN=número de servicio del servicio de resúmenes químicos, Ac=acetilo, DIEA=*N,N*-diisopropiletilamina, DBU=1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DMF=dimetilformamida, HPLC=LC=cromatografía líquida de alto rendimiento, HRMS=espectrometría de masas de alta resolución, MeCN=acetonitrilo, NBS=*N*-bromosuccinimida, NCS=*N*-clorosuccinimida, los datos de RMN se informan en
- 10 partes por millón (δ) respecto al tetrametilsilano interno y están referenciados a la señal fija del deuterio del solvente de muestra (DMSO- d_6 , a menos que se indique lo contrario), las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios, THF=tetrahidrofurano, TFA=ácido trifluoroacético, DCM=diclorometano.

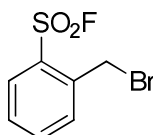
15

Ejemplo 1

fluoruro de 2-[[5-terc-butil-7-[(3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]triazolo[4,5-*d*]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo_o



- a) Fluoruro de 2-(bromometil)benceno-1-sulfonilo



20

Se sometió a reflujo durante la noche una mezcla de fluoruro de fenilmetilsulfonilo (CAS nº 444-31-5, 350 mg, 2,01 mmoles, 1 equiv.), NBS (429 mg, 2,41 mmoles, 1,2 equiv.) y AIBN (33 mg, 0,20 mmoles, 0,1 equiv.) en MeCN (2,00 ml). Se eliminó el solvente y se añadió tolueno (5 ml). Se filtró la suspensión sobre Celite (enjuague

25 adicional con tolueno) y se concentró el filtrado. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 1,5% en hexanos) proporcionó fluoruro de 2-(bromometil)benceno-1-

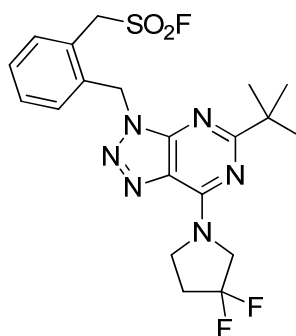
sulfonilo (407 mg, 1,6 mmoles, rendimiento de 80%) en forma de un sólido incoloro. HRMS (EI⁺) 251,9251 (M⁺).

- b) fluoruro de 2-[[5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo

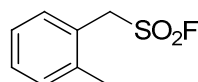
Se disolvió en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente (3S)-1-(5-terc-butil-3H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ol (CAS n° 1433946-74-7, 50 mg, 0,19 mmoles, 1,0 equiv.) y fluoruro de 2-(bromometil)benceno-1-sulfonilo (53 mg, 0,21 mmoles, 1,1 equiv.). A continuación, se añadió NEt₃ (40 µl, 0,29 mmoles, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con solución acuosa al 5% de LiCl (2x 2 ml) y solución hipersalina (1x 5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en sílice (EtOAc/hexanos/AcOH 5:5:1) proporcionó fluoruro de 2-[[5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo (23 mg, 0,053 mmoles, rendimiento de 28%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI⁺) 435,1607 (M+H⁺).

Ejemplo 2

Fluoruro de (2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]metanosulfonilo



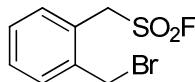
- a) Fluoruro de o-tolilmetanosulfonilo



Se agrupó 1-(clorometil)-2-metilbenceno (CAS n° 552-45-4, 3,35 g, 23,8 mmoles, 1,00 equiv.) y tiourea (1,81 g, 23,8 mmoles, 1,00 equiv.) con EtOH (24 ml) y se sometieron a reflujo durante 1 h. Se eliminó el solvente, dejando un sólido incoloro. Se añadió MeCN (34,3 ml) y solución acuosa de HCl (2 M, 6,9 ml) y se agitó hasta la disolución

de la mayor parte del sólido. A continuación, se añadió NCS (12,7 g, 95,1 mmoles, 4 equiv.) en partes a una velocidad que permitiese no exceder la temperatura de 23°C (temperatura interna, enfriamiento con baño de hielo). Tras completar la adición, se retiró el baño del enfriamiento y se agitó la mezcla amarilla durante 30 minutos. A continuación, se vertió en un embudo de adición que contenía agua (100 ml); la transferencia se cuantificó con ayuda de éter. Seguidamente la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x 50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 5,84 g de material en bruto, que se disolvió en una mezcla 3:1 de acetona:agua (100 ml). Se añadió fluoruro de potasio (2,77 g, 47,6 mmoles, 2 equiv.). Tras agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con éter (3x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaHCO₃ acuosa saturada (30 ml), agua (30 ml) y solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 5% en hexanos) proporcionó fluoruro de o-tolilmetanosulfonilo (2,04 g, 10,8 mmoles, rendimiento de 45,5%) en forma de un aceite incoloro que solidificó durante la noche. HRMS (EI⁺) 188,0303 (M⁺).

b) Fluoruro de (2-(bromometil)fenil)metanosulfonilo



Se agruparon fluoruro de o-tolilmetanosulfonilo (188 mg, 1,00 mmol, 1 equiv.), NBS (196 mg, 1,10 mmoles, 1,1 equiv.) y peróxido de benzoilo (32,3 mg, 0,10 mmoles, 0,1 equiv.) con CCl₄ (5,00 ml) y se sometió a reflujo durante 3 h. La eliminación del solvente y la cromatografía flash en sílice (CH₂Cl₂ al 15% en hexanos) proporcionó fluoruro de (2-(bromometil)fenil)metanosulfonilo en forma de sólido incoloro (213 mg, 0,750 mmoles, pureza de 94% (6% de material de partida), rendimiento de 71%). HRMS (EI⁺) 265,9410 (M⁺).

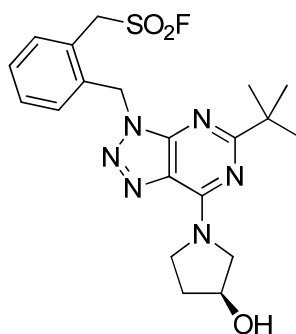
c) Fluoruro de (2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}fenil)metanosulfonilo

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-[[5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo (Ejemplo 1,

etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (CAS nº 1438465-59-8, 50 mg, 0,18 mmoles) y fluoruro de (2-(bromometil)fenil)metanosulfonilo y se aisló en forma de aceite incoloro (15 mg, 0,032 mmoles, rendimiento de 18%). HRMS (ESI+) 469,1624 (M+H⁺).

Ejemplo 3

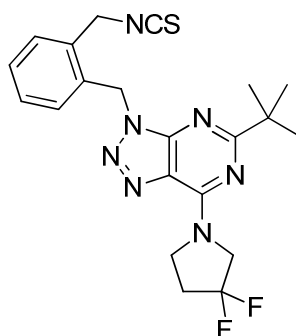
Fluoruro de [2-({5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il}metil)fenil]metanosulfonilo



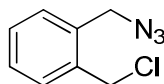
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-[[5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo (Ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-(5-terc-butil-3H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ol (CAS nº 1433946-74-7, 55 mg, 0,21 mmoles, 1,0 equiv.) y fluoruro de (2-(bromometil)fenil)metanosulfonilo y se aisló en forma de aceite incoloro (31 mg, 0,069 mmoles, rendimiento de 33%). HRMS (ESI+) 449,1767 (M+H⁺).

Ejemplo 4

5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-{[2-(isotiocianatometil)fenil]metil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

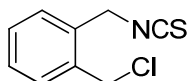


a) 1-(Azidometil)-2-(clorometil)benceno



Se disolvió dicloruro de o-xilileno (CAS nº 612-12-4, 3,23 g, 18,4 mmoles, 1,00 equiv.) en DMSO (18,4 ml) y NaN₃ (1,20 g, 18,4 mmoles, 1,00 equiv.). Tras 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3x70 ml). Se lavó la fase orgánica con solución hipersalina (2x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía flash repetida en sílice (EtOAc al 2% en hexanos) proporcionó 1-(azidometil)-2-(clorometil)benceno (520 mg, 2,86 mmoles, rendimiento de 15,5%) en forma de aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,32 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (s, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ = 136,0, 134,3, 130,8, 130,2, 129,4, 129,2, 52,1, 43,6.

b) 1-(Clorometil)-2-(isotiocianatometil)benceno

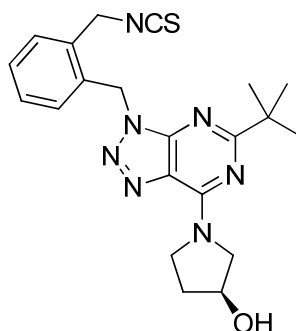


Se disolvió 1-(azidometil)-2-(clorometil)benceno (421 mg, 2,32 mmoles, 1,00 equiv.) y trifenilfosfina (669 mg, 2,55 mmoles, 1,10 equiv.) en CHCl₃ (4,65 ml) a temperatura ambiente. Se añadió CS₂ (1,19 ml, 19,7 mmoles, 8,50 mmoles) y se agitó durante 1 h. La mezcla se sometió directamente a cromatografía flash en sílice (EtOAc al 2% en hexanos), proporcionando 1-(clorometil)-2-(isotiocianatometil)benceno (114 mg, 0,577 mmoles, rendimiento de 24,9%) en forma de un aceite incoloro. HRMS (EI+) 197,0054 (M⁺).

c) 5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-(isotiocianatometil)fenil]metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

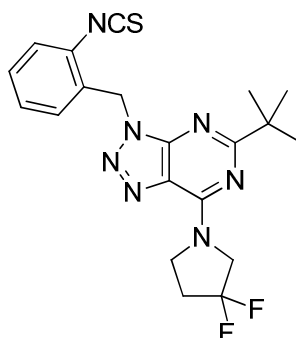
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de fluoruro de 2-[[5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo (Ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (CAS nº 1438465-59-8, 56 mg, 0,20 mmoles) y 1-(clorometil)-2-(isotiocianatometil)benceno y se aisló en forma de aceite incoloro (37 mg, 0,083 mmoles, rendimiento de 42%). HRMS (ESI+) 444,1772 (M+H⁺).

Ejemplo 5

(3S)-1-(5-terc-Butil-3-{[2-(isotiocianatometil)fenil]metil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ol

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-[[5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo (Ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-(5-terc-butyl-3H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ol (CAS nº 1433946-74-7, 57 mg, 0,22 mmoles, 1,0 equiv.) y 1-(clorometil)-2-(isotiocianatometil)benceno y se aisló en forma de aceite incoloro (45 mg, 0,106 mmoles, rendimiento de 49%). HRMS (ESI+) 424,1916 (M+H⁺).

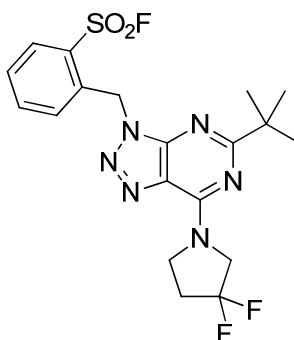
Ejemplo 6

5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[2-(isotiocianatometil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de fluoruro de 2-[[5-terc-butyl-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo (Ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-terc-butyl-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (CAS nº 1438465-59-8, 45 mg, 0,16 mmoles) y 1-bromometil-2-isotiocianatobenceno (CAS nº 108288-40-0) y se aisló en forma de aceite incoloro (20 mg, 0,047 mmoles, rendimiento de 29%). HRMS (ESI+) 430,1621 (M+H⁺).

Ejemplo 7

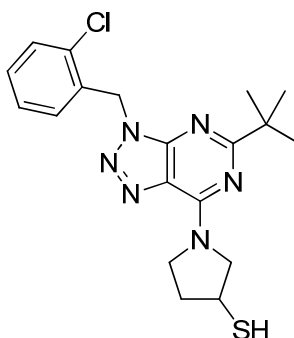
Fluoruro de 2-{[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil}benceno-1-sulfonilo



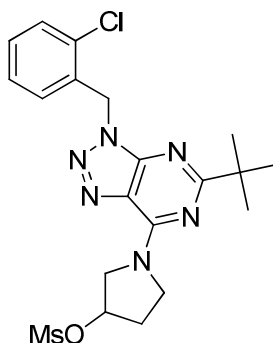
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-[[5-terc-butil-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo (Ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (CAS nº 1438465-59-8, 60 mg, 0,21 mmoles) y fluoruro de 2-(bromometil)benceno-1-sulfonilo y se aisló en forma de aceite incoloro (33 mg, 0,072 mmoles, rendimiento de 34%). HRMS (ESI⁺) 455,1470 (M+H⁺).

Ejemplo 8

1-{5-terc-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol

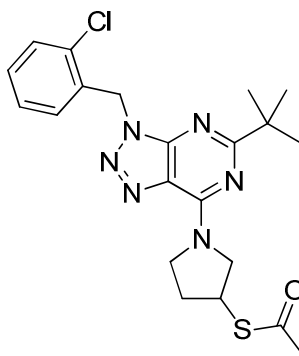


a) Metanosulfonato de 1-(5-(terc-butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo



Se disolvió 1-[5-terc-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-pirrolidín-3-ol (CAS nº 1433362-08-3, 154 mg, 0,398 mmoles, 1,00 equiv.) y NEt₃ (111 µl, 0,796 mmoles, 2,00 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,80 ml) y se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió MsCl (62 µl, 0,80 mmoles, 2,0 equiv.) a una solución en CH₂Cl₂ (0,40 ml). Tras 40 min., la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas agrupadas se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía flash en sílice (EtOAc al 5% en CH₂Cl₂), proporcionando metanosulfonato de 1-(5-(terc-butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (170 mg, 0,366 mmoles, rendimiento de 92%). HRMS (ESI⁺) 465,1469 (M+H⁺).

b) Etanotioato de S-(1-(5-(terc-butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo)



Se disolvió metanosulfonato de 1-(5-(terc-butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (361 mg, 0,776 mmoles, 1,00 equiv.) en DMF (7,76 ml), tioacetato de potasio (887 mg, 7,76 mmoles, 10,0 equiv.) y se agitó a 50°C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc.

Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuosa diluida y solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄, y se filtró y se concentró. La cromatografía flash en sílice

(gradiente de EtOAc de 10% a 20% en hexanos) proporcionó etanotioato de S-(1-(5-(terc-butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo) (345 mg, 0,735 mmoles, rendimiento de 95%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI+) 445,1579 (M+H⁺).

5

- c) 1-{5-terc-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol

10

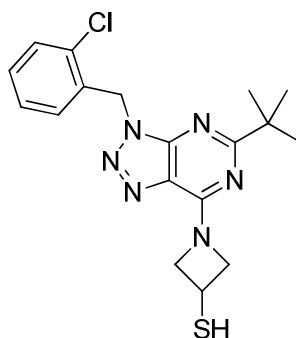
Se disolvió etanotioato de S-(1-(5-(terc-butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo) (109 mg, 0,245 mmoles, 1,00 equiv.) en una mezcla 1:1 de MeOH y THF (2,40 ml). Se añadió K₂CO₃ (203 mg, 1,47 mmoles, 6 equiv.) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice (CH₂Cl₂:hexanos:MeOH 50:50:1) proporcionó 1-{5-terc-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol (86 mg, 0,21 mmoles, rendimiento de 87%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI+) 403,1468 (M+H⁺).

15

20

Ejemplo 9

1-{5-terc-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}azetidín-3-tiol



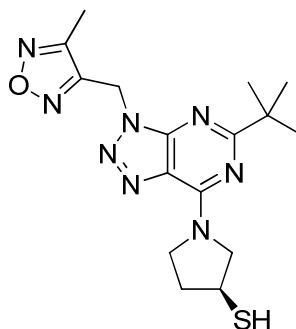
25

Una suspensión de 5-(terc-butil)-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (CAS n° 1433362-85-6, 20 mg, 59,5 μmoles), hidrocloreto de azetidín-3-tiol (CAS n° 179337-60-1, 11,2 mg, 89,2 μmoles) y DIPEA (23,1 mg, 30,5 μl, 178 μmoles) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante CCF preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, heptano:EtOAc 3:1), proporcionando el compuesto

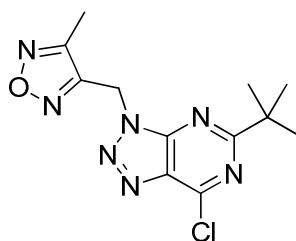
del título (11 mg, 48%) en forma de un aceite semisólido incoloro. HRMS (ESI⁺) 389,1297 (M+H⁺).

Ejemplo 10

5 **(3S)-1-{5-terc-Butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol o enantiómero**



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



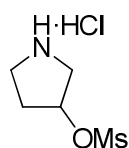
10

Se disolvió 5-(terc-butil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona (CAS n° 1919022-49-3, 235 mg, 0,812 mmoles, 1,00 equiv.) y una gota de DMF en CH₂Cl₂ (2,71 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (80 µl, 0,89 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Celite y se eliminó el solvente. La cromatografía flash en sílice (MeOH al 0,5% en CH₂Cl₂) proporcionó 3-((5-(terc-butil)-7-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (230 mg, 0,757 mmoles, rendimiento de 92%) en forma de sólido incoloro. HRMS (MALDI⁺) 308,1021 (M⁺).

15

20

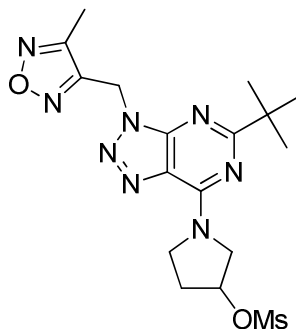
- b) Hidrocloruro de metanosulfonato de pirrolidín-3-ilo



Se disolvió terc-butil-éster de ácido 3-metanosulfonilo-pirrolidín-1-carboxílico (CAS n° 141699-57-2, 768 mg, 2,89 mmoles, 1,00 equiv.) en Et₂O (8,7 ml) y HCl (4 M en dioxano, 8,68 ml, 17,4 mmoles, 6 equiv.). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró y el residuo se utilizó sin purificación adicional.

5

- c) Metanosulfonato de 1-(5-(terc-butil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo

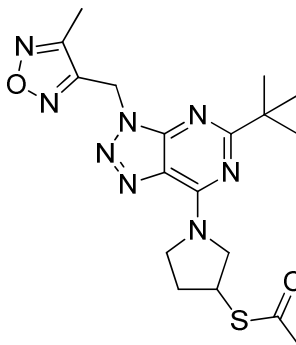


Se disolvió en CH₂Cl₂ (4,87 ml) a temperatura ambiente 3-((5-(terc-butil)-7-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (300 mg, 0,98 mmoles, 1,00 equiv.) y se añadió hidrocloreto de pirrolidín-3-ilo (216 mg, 1,07 mmoles, 1,10 equiv.). A continuación, se añadió NEt₃ (272 µl, 1,95 mmoles, 2,00 equiv.) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió Celite y se evaporó el solvente. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 50% en hexanos) proporcionó metanosulfonato de 1-(5-(terc-butil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (426 mg, 0,89 mmoles, rendimiento de 91%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI⁺) 437,1715 (M+H⁺).

15

- d) Etanotioato de S-(1-(5-(terc-butil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo

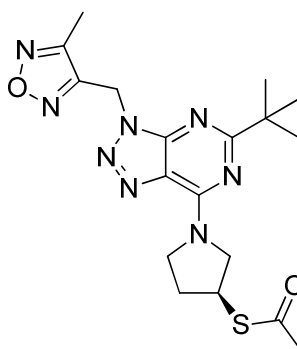
20



Se agrupó metanosulfonato de 1-(5-(terc-butil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (147 mg, 0,337

mmoles, 1,0 equiv.) y tioacetato de potasio (385 mg, 3,37 mmoles, 10,0 equiv.) con DMF (1,8 ml) y se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), solución acuosa al 5% de LiCl (10 ml) y solución hipersalina (10 ml), se
 5 secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 15% en hexanos) proporcionó etanotioato de S-(1-(5-(terc-butil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo) (107 mg, 0,257 mmoles, rendimiento de 76%). HRMS (ESI+) 417,1813 (M+H⁺).

- 10 e) Etanotioato de S-[(3S)-1-[5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]pirrolidín-3-ilo



- Se sometió etanotioato de S-(1-(5-(terc-butil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo) racémico (107 mg, 0,257
 15 mmoles) a separación mediante HPLC quiral, rindiendo el compuesto del título (25 mg, 0,06 mmoles, 23%).

- f) (3S)-1-{5-terc-Butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol

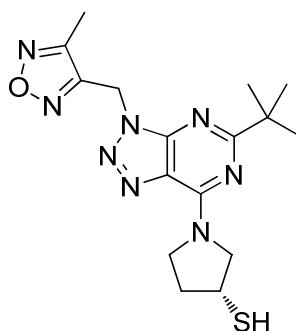
20

- Una mezcla de etanotioato de S-[(3S)-1-[5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]pirrolidín-3-ilo (25 mg, 0,06 mmoles) y K₂CO₃ (45,6 mg, 330 μmoles) en THF (3 ml), agua (1 ml) y metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y
 25 se extrajo con EtOAc (2x30 ml). Los extractos agrupados se lavaron con agua/solución hipersalina (1:1), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CCF preparativa (gel de

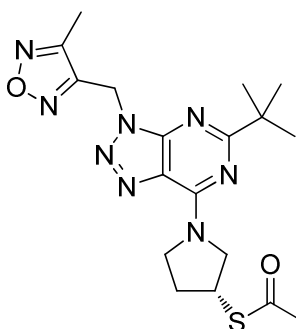
sílice, 1,0 mm, heptano/EtOAc 1:1), proporcionando el compuesto del título (12 mg, rendimiento de 52%) en forma de sólido incoloro. EM (IEP): $m/z=374,1$ $[M]^+$.

Ejemplo 11

5 **(3R)-1-{5-terc-Butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol o enantiómero**



- a) Etanotioato de S-[(3R)-1-[5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]pirrolidín-3-ilo]



10

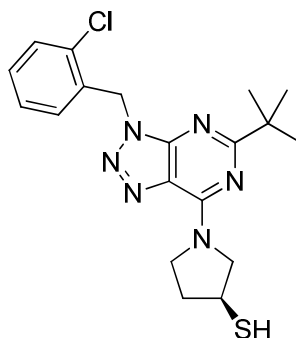
Se sometió etanotioato de S-(1-(5-(terc-butil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo) racémico (107 mg, 0,257 mmoles) a separación mediante HPLC quiral, rindiendo el compuesto del título (33 mg, 0,08 mmoles, 31%).

15

- b) (3R)-1-{5-terc-Butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol

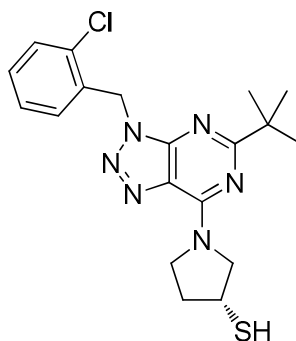
20

Análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 10 (etapa f), se hidrolizó etanotioato de S-[(3R)-1-[5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]pirrolidín-3-ilo] para obtener el compuesto del título (14 mg, 61%) en forma de sólido incoloro. EM (IEP): $m/z=374,1$ $[M]^+$.

Ejemplo 12**(3S)-1-{5-terc-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol o enantiómero**

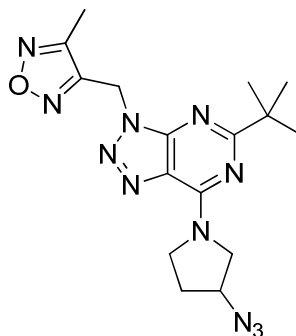
5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (3S)-1-{5-terc-butyl-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol (Ejemplo 10, etapas a, c-f), se preparó el compuesto del título (11 mg, 60%) en forma de sólido incoloro a partir de 5-terc-butyl-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (CAS nº 1433362-85-6). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

10 δ = 1,20 - 1,32 (m, 1 H) 1,36 (s, 9 H) 2,17 - 2,50 (m, 2 H) 3,87 - 4,20 (m, 2 H) 4,25 - 4,61 (m, 2 H) 5,86 (s, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 3 H) 7,38 - 7,41 (m, 1 H).

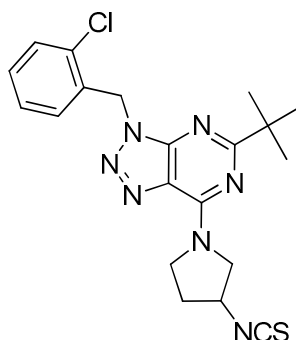
Ejemplo 13**(3R)-1-{5-terc-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol o enantiómero**

15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (3S)-1-{5-terc-butyl-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il}pirrolidín-3-tiol (Ejemplo 10, etapas c-f), se preparó el compuesto del título (12 mg, 60%) en forma de sólido incoloro a partir de 5-terc-butyl-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (CAS nº 1433362-85-6). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

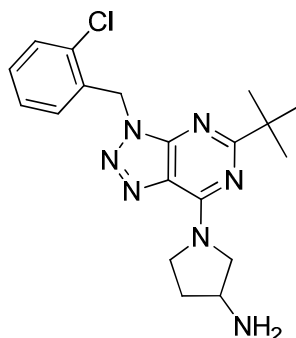
20 δ = 1,21 - 1,32 (m, 1 H) 1,36 (s, 9 H) 2,19 - 2,39 (m, 2 H) 3,87 - 4,22 (m, 2 H) 4,27 - 4,61 (m, 2 H) 5,86 (s, 2 H) 7,13 - 7,25 (m, 3 H) 7,38 - 7,40 (m, 1 H).

Ejemplo 14**7-(3-Azidopirrolidín-1-il)-5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina**

Se disolvió metanosulfonato de 1-(5-(terc-butil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (194 mg, 0,444 mmoles, 1,00 equiv.) en DMF (3,70 ml) y se añadió NaN₃ (144 mg, 2,22 mmoles, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 20% en hexanos) proporcionó 7-(3-azidopirrolidín-1-il)-5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (153 mg, 0,399 mmoles, rendimiento de 90%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI⁺) 384,2005 (M+H⁺).

Ejemplo 15**5-terc-Butil-7-[(2-clorofenil)metil]-7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina**

a) 1-(5-(terc-Butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-amina



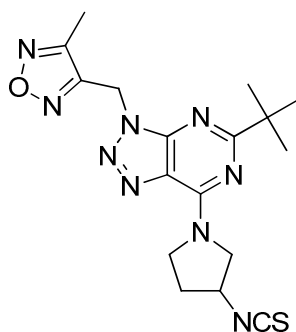
Se agruparon 7-(3-azidopirrolidín-1-il)-5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (32 mg, 0,078 mmoles, 1,0 equiv.), agua (28 μ l, 1,6 mmoles, 20 equiv.) y PPh_3 (41 mg, 0,16 mmoles, 2,0 equiv.) con THF (710 μ l) y se agitaron a 50°C durante 1,5 h. Se añadió Celite y se eliminó el solvente. La cromatografía flash en sílice (MeOH al 10% en CH_2Cl_2) proporcionó 1-(5-(terc-butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-amina (21 mg, 0,054 mmoles, rendimiento de 70%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI+) 386,1857 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) 5-terc-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

Se agrupó 1-(5-(terc-butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-amina (12 mg, 0,031 mmoles, 1,0 equiv.) con N,N'-tiocarbonildiimidazol (11 mg, 0,062 mmoles, 2,0 equiv.) en THF (155 μ l) y se agitó durante la noche. Se añadió Celite y se eliminó el solvente. La cromatografía flash en sílice proporcionó 5-terc-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (6,5 mg, 0,015 mmoles, rendimiento de 49%) en forma de aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ = 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 4,64 – 4,47 (m, 2H), 4,40 – 4,27 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 2,55 – 2,27 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 16

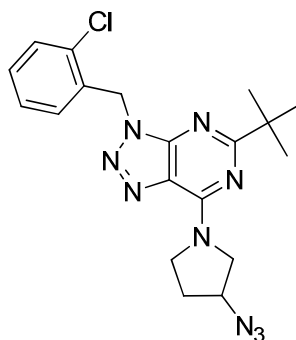
5-terc-Butil- 7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Se agruparon 7-(3-azidopirrolidín-1-il)-5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (50 mg, 0,13 mmoles, 1,0 equiv.), PPh₃ (41 mg, 0,16 mmoles, 1,2 equiv.) en THF (650 μ l) y se añadió CS₂ (79 μ l, 1,3 mmoles, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió Celite y se eliminó el solvente. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 20% en hexanos) proporcionó 5-terc-butil-7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (33 mg, 0,083 mmoles, rendimiento de 63%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI+) 400,1665 (M+H⁺).

Ejemplo 17

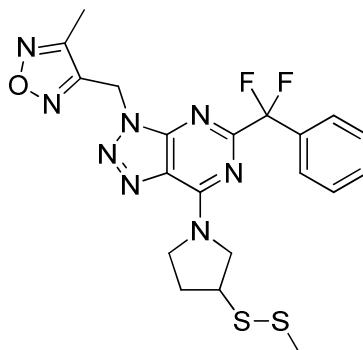
7-(3-Azidopirrolidín-1-il)-5-terc-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



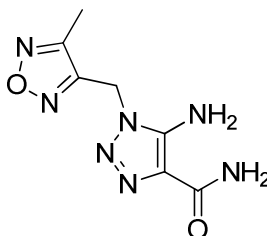
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 7-(3-azidopirrolidín-1-il)-5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 14), se preparó el compuesto del título a partir de metanosulfonato de 1-(5-(terc-butil)-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo y se aisló en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI+) 412,1763 (M+H⁺).

Ejemplo 18

5-[Difluoro(fenil)metil]- 7-[3-(metildisulfanil)pirrolidín-1-il]-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 5 a) 5-amino-1-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Se disolvió 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (CAS nº 93444-91-8, 2,01 g, 15,2 mmoles, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,27 ml, 1,52 mmoles, 0,1 equiv.) en DMSO (9,7 ml) y se añadió NaN_3 (1,04 g, 15,9 mmoles, 1,05 equiv.) en partes. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En un

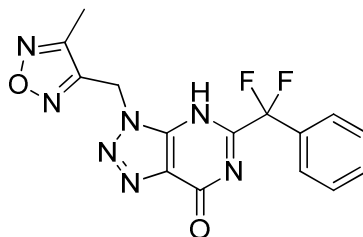
10 segundo recipiente de reacción se disolvió cianoacetamida (1,91 g, 22,8 mmoles, 1,5 equiv.) en DMSO (7,8 ml) y agua (1,2 ml).

A continuación se añadió NaOH acuoso al 32% (1,4 ml, 15,2 ml, 1,0 equiv.) lentamente (exotérmico) y la mezcla se agitó durante 15 min. La solución previamente

15 preparada de la organoazida se añadió lentamente (exotérmico) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) lentamente (exotérmico). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 h. La filtración (lavado con agua, 2x 5 ml) y el secado proporcionaron 5-amino-1-((4-

20 metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (2,0 g, 9,0 mmoles, rendimiento de 59%) en forma de sólido beige.

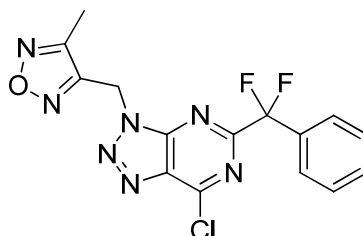
- b) 5-(Difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona



Se agrupó 5-amino-1-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1,50 g, 6,72 mmoles, 1,00 equiv.), 2,2-difluoro-2-fenilacetonitrilo (1,60 g, 10,5 mmoles, 1,56 equiv.) y K_2CO_3 (4,64 g, 33,6 mmoles, 5,00 equiv.) con DMF (19,2 ml) y se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió HCl acuosa (1 M) hasta pH=3 y se extrajo con EtOAc (3x100 ml).

Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa al 5% de LiCl y solución hipersalina, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta dejar un aceite marrón. La trituración del residuo con 2-PrOH y la filtración proporcionaron un sólido amarillo pálido (1,45 g). Se concentró el filtrado y se cromatografió en sílice (CH_2Cl_2 :acetona 9:1 + MeOH al 1%). Se agruparon las fracciones que contenían producto, se concentraron y el residuo se trituró nuevamente con 2-PrOH, proporcionando otra producción de 5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona (en combinación 1,72 g, 4,79 mmoles, rendimiento de 71%). HRMS (ESI+) 360,1015 ($M+H^+$).

c) 3-((7-Cloro-5-(difluoro(fenil)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol

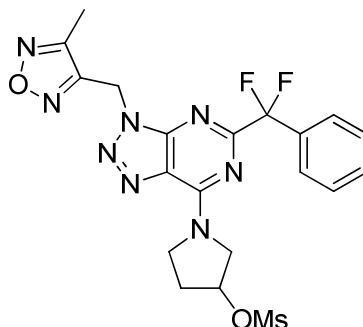


Se disolvió 5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona (112 mg, 0,237 mmoles, 1,00 equiv.) en CH_2Cl_2 (790 μ l) y una gota de DMF. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (42 μ l, 0,474 mmoles, 2,00 equiv.) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre $MgSO_4$,

se filtró y se concentró. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 20% en hexanos) proporcionó 3-((7-cloro-5-(difluoro(fenil)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (80 mg, 0,21 mmoles, rendimiento de 89%) en forma de un aceite incoloro. HRMS (ESI+) 378,0677 ($M+H^+$).

5

- d) Metanosulfonato de 1-(5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo



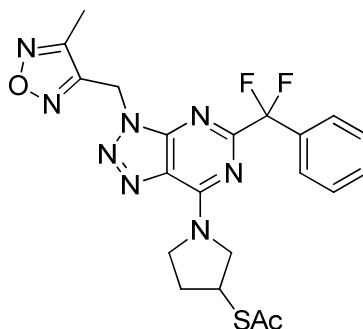
10

Se agrupó 3-((7-cloro-5-(difluoro(fenil)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (151 mg, 0,401 mmoles, 1,00 equiv.) con hidroclicloruro de metanosulfonato de pirrolidín-3-ilo (97 mg, 0,48 mmoles, 1,2 equiv.) y CH_2Cl_2 (1,34 ml). Se añadió NEt_3 (112 μ l, 0,802 mmoles, 2,00 equiv.) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió Celite y se eliminó el solvente. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 50% en hexanos) proporcionó metanosulfonato de 1-(5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (165 mg, 0,326 mmoles, rendimiento de 81%). HRMS (ESI+) 507,1374 ($M+H^+$).

15

20

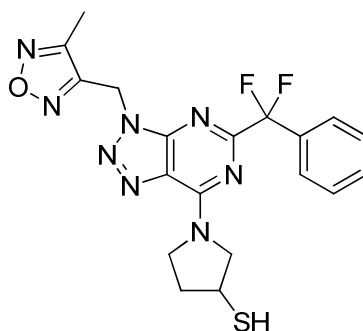
- e) Etanotioato de S-(1-(5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de S-(1-(5-(terc-butyl)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-

il)etanotioato (Ejemplo 10, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de metanosulfonato de 1-(5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (92 mg, 0,182 mmoles) y se aisló en forma de cera ligeramente amarilla (80 mg, 0,164 mmoles, rendimiento de 91%). RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ = 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 4,61 (dd, J=12,2, 6,2, 0,5H), 4,34 – 4,08 (m, 3H), 3,89 (td, J=7,0, 2,9, 1H), 3,76 (dd, J=12,5, 4,7, 0,5H), 2,63 – 2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 1,5H), 2,34 (s, 1,5H), 2,34 (s, 3H), 2,24 – 2,01 (m, 1H), mezcla de rotámeros.

- 10 f) 1-(5-(Difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-tiol



- 15 Se disolvió etanotioato de 1-(5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (35 mg, 0,072 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (700 μ l) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaOMe (1 M en MeOH, 94 μ l, 0,94 mmoles, 1,3 equiv.) y se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa sat. de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 25% en hexanos) proporcionó 1-(5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (22 mg, 0,049 mmoles, rendimiento de 69%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI⁺) 445,1371 (M+H⁺).

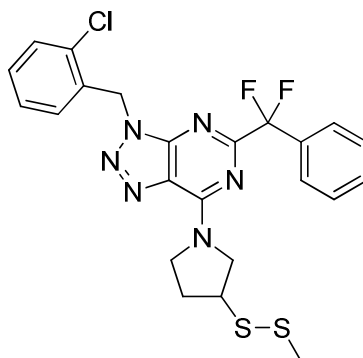
- 25 g) 5-[Difluoro(fenil)metil]-7-[3-(metildisulfanil)pirrolidín-1-il]-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

A una solución de 1-(5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (19 mg, 0,043 mmoles, 1,0 equiv.) en tampón NaH₂PO₄ (0,5 M, 260 μ l) y EtOH (450 μ l) se añadió

metanotiosulfonato de metilo (160 μ l, 0,056 mmoles, 1,3 equiv., diluido en EtOH 1:30). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió metanotiosulfonato de metilo adicional (40 μ l, 0,011 mmoles, 0,3 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió EtOAc (100 ml). Se lavó la mezcla con agua y solución hipersalina, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 20% en hexanos) proporcionó 5-[difluoro(fenil)metil]-7-[3-(metildisulfanil)pirrolidín-1-il]-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (14 mg, 0,029 mmoles, rendimiento de 67%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI^+) 491,1245 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 19

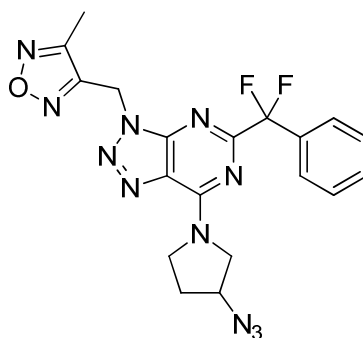
3-[(2-Clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-7-[3-(metildisulfanil)pirrolidín-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-[difluoro(fenil)metil]-7-[3-(metildisulfanil)pirrolidín-1-il]-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 18, etapas b-g), se preparó el compuesto del título a partir de 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazolo-4-carboxamida (CAS nº 93444-91-8) y se aisló en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI^+) 519,0995 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 20

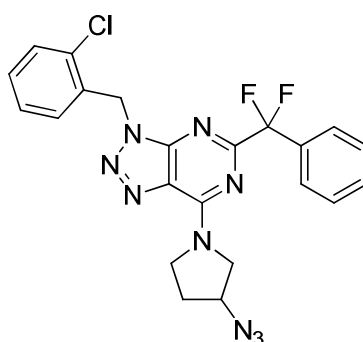
7-(3-Azidopirrolidín-1-il)-5-[difluoro(fenil)metil]-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 7-(3-azidopirrolidín-1-il)-5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 14), se preparó el compuesto del título a partir de metanosulfonato de 1-(5-(difluoro(fenil)metil)-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (66 mg, 0,13 mmoles, 1,0 equiv.) y se aisló en forma de aceite incoloro (54 mg, 0,12 mmoles, rendimiento de 91%). HRMS (ESI⁺) 454,1661 (M+H⁺).

Ejemplo 21

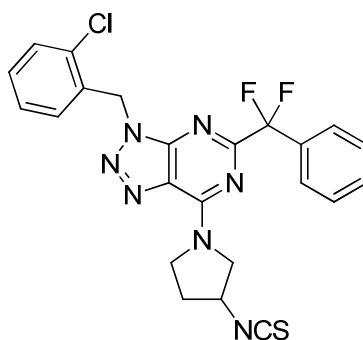
7-(3-Azidopirrolidín-1-il)-3-[(2-clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 7-(3-azidopirrolidín-1-il)-5-terc-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 14), se preparó el compuesto del título a partir de metanosulfonato de 1-(3-(2-clorobencil)-5-(difluoro(fenil)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)pirrolidín-3-ilo (64 mg, 0,12 mmoles, 1,0 equiv.) y se aisló en forma de aceite incoloro (47 mg, 0,098 mmoles, rendimiento de 82%). HRMS (ESI⁺) 482,1412 (M+H⁺).

Ejemplo 22

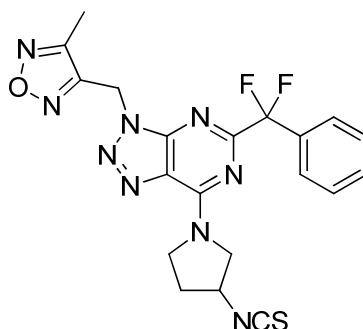
3-[(2-Clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Se disolvió 7-(3-azidopirrolidín-1-il)-3-[(2-clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (31 mg, 0,064 mmoles, 1,0 equiv.) y CS₂ (39 µl, 0,64 mmoles, 10 equiv.) en THF (322 µl) y se añadió PPh₃ (20 mg, 0,77 mmoles, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió Celite y se eliminó el solvente. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 25% en hexanos) proporcionó 3-[(2-clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (16 mg, 0,032 mmoles, rendimiento de 50%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI⁺) 498,1069 (M+H⁺).

Ejemplo 23

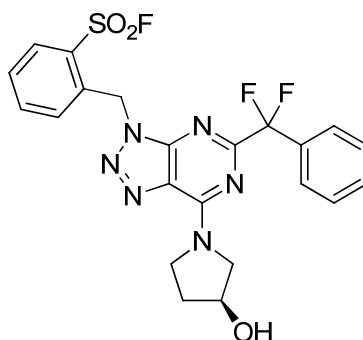
5-[Difluoro(fenil)metil]- 7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



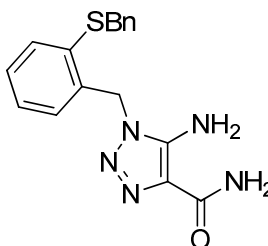
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3-isotiocianatopirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3-azidopirrolidín-1-il)-5-[difluoro(fenil)metil]-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (39 mg, 0,086 mmoles, 1,0 equiv.) y se aisló en forma de aceite incoloro (18 mg, 0,038 mmoles, rendimiento de 45%). HRMS (ESI⁺) 470,1314 (M+H⁺).

Ejemplo 24

Fluoruro de 2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo

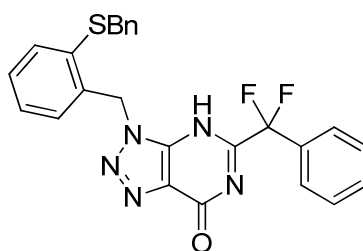


- a) 5-Amino-1-(2-(benciltio)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



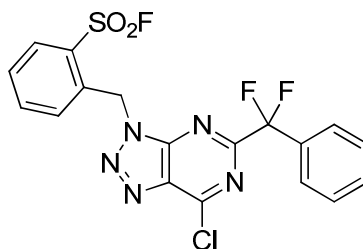
Análogamente al procedimiento descrito para la 5-amino-1-(2-vinilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Ejemplo 27, etapa a), se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de o-bencilmercaptobencilo (CAS n° 4521-46-4, 3,39 g, 13,6 mmoles, 1,00 equiv.), azida sódica (930 mg, 14,3 mmoles, 1,05 equiv.) y 2-cianoacetamida (1,72 g, 20,4 mmoles, 1,50 equiv.) y se aisló en forma de sólido incoloro (4,03 g, 11,9 mmoles, 87%). HRMS (ESI⁺) 362,1051 (M+Na⁺).

- b) 3-(2-(Benciltio)bencil)-5-(difluoro(fenil)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona



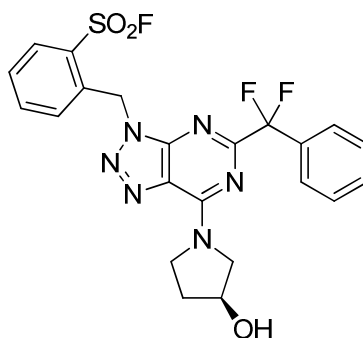
Se agrupó 5-amino-1-(2-(benciltio)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (679 mg, 2,00 mmoles, 1,00 equiv.) con DMF (4 ml), 2,2-difluoro-2-fenilacetonitrilo (459 mg, 3,00 mmoles, 1,50 equiv.) y K₂CO₃ (1,38 g, 10,0 mmoles, 5,00 equiv.) y se calentó a 90°C durante la noche. Tras enfriar hasta la ta, se añadió agua. Se filtró el precipitado, rindiendo material impuro. La purificación adicional mediante cromatografía flash en sílice (acetona al 20% en tolueno) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo (406 mg, 0,854 mmoles, 43%). HRMS (ESI⁺) 479,1347 (M+H⁺).

- c) Fluoruro de 2-((7-cloro-5-(difluoro(fenil)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)benceno-1-sulfonilo



Se agrupó 3-(2-(benciltio)bencil)-5-(difluoro(fenil)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-
 5 d]pirimidín-7(4H)-ona (150 mg, 0,315 mmoles, 1,00 equiv.) con MeCN (6,4 ml),
 AcOH (80 μ l) y agua (0,16 ml) y se enfrió a -13°C (agua helada NaCl, temperatura
 externa). Se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (124 mg, 0,631 mmoles, 2,00
 equiv.) y se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de
 reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó
 10 sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el material en bruto en una mezcla
 de acetona (1,0 ml) y agua (50 μ l). Se añadió fluoruro de potasio (92 mg, 1,6 mmoles,
 5,0 equiv.) a ta y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con
 CH₂Cl₂ (100 ml), se filtró, secó sobre MgSO₄, se filtró nuevamente y se concentró. El
 15 residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ (1,6 ml). Se añadió DMF (25 μ l, 0,32 mmoles, 1,0
 equiv.) seguido de cloruro de oxalilo (56 μ l, 0,63 mmoles, 2,0 equiv.). La mezcla de
 reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. Debido a que el análisis de CCF
 indicaba una conversión incompleta, se añadió otra parte de cloruro de oxalilo (56 μ l,
 0,63 mmoles, 2,0 equiv.) y se continuó con la agitación a la temperatura de reflujo
 durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la ta con EtOAc (100 ml), se lavó
 20 con bicarbonato sódico acuoso semisaturado, solución acuosa al 5%, LiCl y solución
 hipersalina, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en
 sílice (EtOAc al 10% en hexanos hasta 15% a 20%) proporcionó el compuesto del
 título en forma de aceite amarillo (48 mg, 0,11 mmoles, 3·% en 3 etapas). HRMS
 (ESI⁺) 454,0352 (M+H⁺).

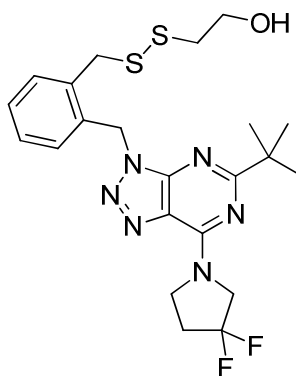
- d) Fluoruro de 2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidín-1-il]triazolo[4,5-
 d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo



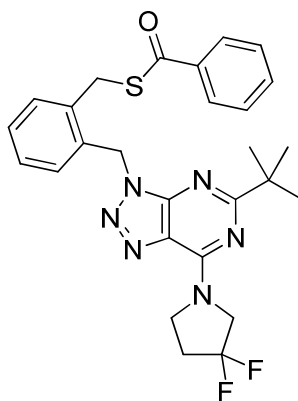
Se agrupó fluoruro de 2-((7-cloro-5-(difluoro(fenil)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)benceno-1-sulfonilo (20 mg, 0,044 mmoles, 1,0 equiv.) con (S)-pirrolidín-3-ol (4,2 mg, 0,048 mmoles, 1,1 equiv.) y CH₂Cl₂ (0,2 ml). Se añadió trietilamina (9,2 µl, 0,066 mmoles, 1,5 equiv.). Tras 30 min. a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con solución al 5% de LiCl y solución hipersalina (2x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 50% en hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de aceite incoloro (16 mg, 0,032 mmoles, 72%). HRMS (ESI⁺) 505,1261 (M+H⁺).

Ejemplo 25

2-[[2-[[5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]metildisulfanil]etanol



a) Benzotioato de S-2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)bencilo



Se disolvió benzotioato de S-2-(yodometil)bencilo (160 mg, 0,435 mmoles, 1,05 equiv.) y 5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (CAS nº 1438465-59-8, 117 mg, 0,414 mmoles, 1,00 equiv.) en DMF (0,8 ml). Se añadió NEt_3 (87 μl , 0,62 mmoles, 1,5 equiv.) y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con solución acuosa al 5% de LiCl (3x 10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 5% en hexanos a 20%) proporcionó el compuesto del título en forma de aceite incoloro (90 mg, 0,172 mmoles, 42%). HRMS (ESI+) 523,2083 ($\text{M}+\text{H}^+$).

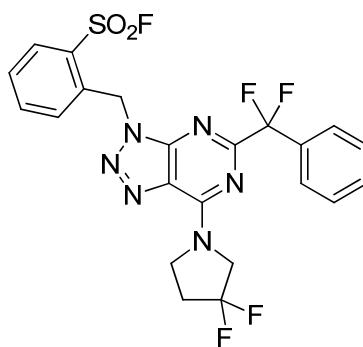
b) 2-[[2-[[5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]metildisulfanil]etanol

Se disolvió benzotioato de S-2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)bencilo (34 mg, 0,065 mmoles, 1,0 equiv.) en una mezcla de MeOH (1 ml) y THF (0,8 ml). Se añadió K_2CO_3 (45 mg, 0,33 mmoles, 5,0 equiv.) y se agitó hasta que la CCF indicó la conversión completa del material de partida. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con solución acuosa de HCl (0,5 M), agua y solución hipersalina (10 ml cada vez), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (0,2 ml) y se añadió a una solución de benzotriazol (7,7 mg, 0,065 mmoles, 1,0 equiv.) y 1-clorobenzotriazol (15 mg, 0,095 mmoles, 1,5 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,65 ml) a -78°C . La solución se calentó a -20°C y se mantuvo a esta temperatura durante 20 min. Se añadió una solución de mercaptoetanol en CH_2Cl_2 (0,5 M, 0,21 ml, 0,11 mmoles, 1,6 equiv.). La solución se mantuvo a -20°C durante 30 min. La reacción se desactivó mediante la adición de una solución de tiosulfato sódico $\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (16 mg, 0,065 mmoles, 1,0 equiv.) en agua (0,4 ml) y solución sat. de bicarbonato sódico (0,4 ml) y se agitó a 0°C

durante 10 min. Se añadió agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 2 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 5% en hexanos a 25%) proporcionó el producto contaminado con benzotriazol. Una segunda cromatografía flash en sílice (EtOAc al 7,5% en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título en forma de aceite incoloro (7,0 mg, 0,014 mmoles, 22% en dos etapas). HRMS (ESI⁺) 495,1808 (M+H⁺).

Ejemplo 26

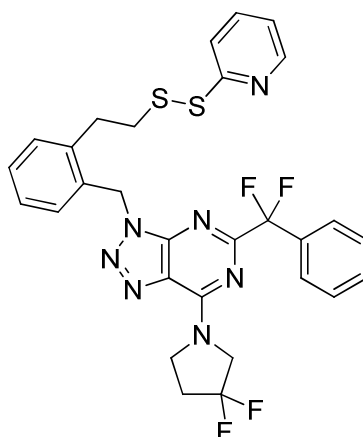
Fluoruro de 2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]bencenosulfonilo



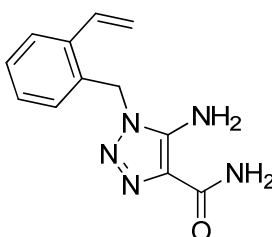
Se agrupó fluoruro de 2-((7-cloro-5-(difluoro(fenil)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)benceno-1-sulfonilo (10 mg, 0,022 mmoles, 1,0 equiv.) e hidrocloreuro de 3,3-difluoropirrolidina (3,3 mg, 0,023 mmoles, 1,05 equiv.) con CH₂Cl₂ (0,1 ml). Se trietilamina (7 µl, 0,46 mmoles, 2,1 equiv.). Tras 30 min., la mezcla se sometió directamente a cromatografía flash, rindiendo el compuesto del título en forma de espuma incolora (10 mg, 0,019 mmoles, 87%).

Ejemplo 27

5-[Difluoro(fenil)metil]- 7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

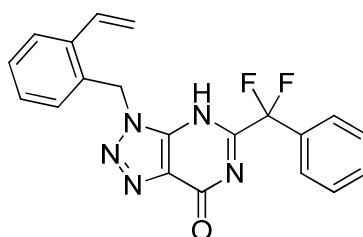


- a) 5-Amino-1-(2-vinilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



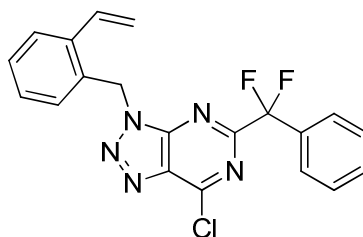
Se añadió azida sódica (0,852 g, 13,1 mmoles, 1,05 equiv.) en partes a una solución de
 5 clorometilestireno (CAS nº 22570-84-9, 1,91 g, 12,5 mmoles, 1,00 equiv.) y DIPEA
 (0,22 ml, 1,3 mmoles, 0,10 equiv.) en DMSO (12,5 ml) y se agitó durante 1,5 h a ta. A
 continuación, la suspensión se transfirió a una solución de 2-cianoacetamida (1,58 g,
 18,7 mmoles, 1,50 equiv.) y solución acuosa al 20% de NaOH (2,25 ml, 12,5 mmoles,
 1,00 equiv.) en DMSO (12,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3,5 h a ta. Se
 10 añadió agua (100 ml) bajo enfriamiento en un baño de hielo. Tras 20 min., se filtró la
 suspensión. La torta de filtración se lavó con agua (3x 40 ml), EtOH (2x 20 ml) y éter
 dietílico (2x 20 ml), rindiendo el compuesto del título en forma de sólido incoloro
 (2,23 g, 9,15 mmoles, 73%). RMN ¹H (300 MHz, Acetona-d₆) δ 7,63 – 7,56 (m, 1H),
 7,38 – 7,23 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 17,3, 11,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 – 6,81 (m,
 15 1H), 6,41 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,75 (dd, J = 17,3, 1,4 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,38 (dd,
 J = 11,1, 1,3 Hz, 1H).

- b) 5-(Difluoro(fenil)metil)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-
 ona



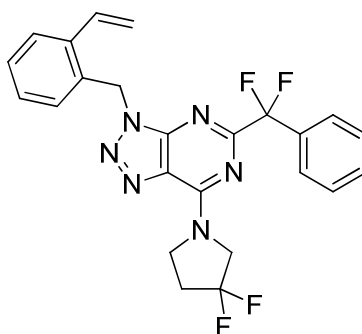
Se añadió 2,2-difluoro-2-fenilacetnitrilo (629 mg, 4,11 mmoles, 2,00 equiv.) y K_2CO_3 (1,42 g, 10,3 mmoles, 5,00 equiv.) a una solución de 5-amino-1-(2-vinilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (500 mg, 2,06 mmoles, 1,00 equiv.) en DMF (6,9 ml). Se tapó el matraz y se introdujo en un baño de aceite precalentado a 80°C. Tras 3 h, se añadió 2,2-difluoro-2-fenilacetnitrilo adicional (157 mg, 1,03 mmoles, 0,50 equiv.) y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C. Tras enfriar hasta la ta, se añadió agua (10 ml) y solución acuosa 2 M de HCl (5,2 ml). La suspensión resultante se agitó durante 20 min. y después se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (30 ml), EtOH (30 ml) y éter (30 ml), y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro (357 mg, 0,941 mmoles, 46%). HRMS (ESI+) 380,1319 ($M+H^+$).

c) 7-Cloro-5-(difluoro(fenil)metil)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



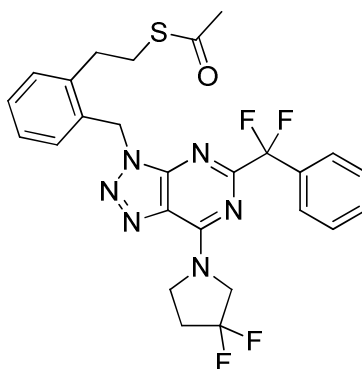
Se añadió $POCl_3$ (0,36 ml, 3,9 mmoles, 2,0 equiv.) a una solución de 5-(difluoro(fenil)metil)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona (0,74 g, 2,0 mmoles, 1,0 equiv.) y DMF (cat.) en una mezcla de tolueno (14,8 ml) y MeCN (14,8 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 6 h. Se añadió $POCl_3$ adicional (0,37 ml, 4,0 mmoles, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C. Tras enfriar hasta la ta, se añadió EtOAc (80 ml). La solución se lavó con agua (30 ml) y solución hipersalina (30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 10% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (617 mg, 1,55 mmoles, 80%) en forma de sólido amarillo. HRMS (ESI+) 398,0986 ($M+H^+$).

d) 5-(Difluoro(fenil)metil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



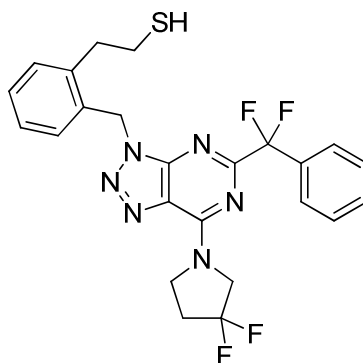
Se añadió trietilamina (70 μ l, 0,50 mmoles, 2,5 equiv.) a una mezcla de 7-cloro-5-(difluoro(fenil)metil)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (80 mg, 0,20 mmoles, 1,0 equiv.) e hidrocloruro de 3,3-difluoropirrolidín (35 mg, 0,24 mmoles, 1,2 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Se eliminaron los volátiles y el residuo se sometió a cromatografía flash en sílice (EtOAc al 10% en hexanos), proporcionando el compuesto del título (91 mg, 0,19 mmoles, 97%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI+) 469,1758 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 10 e) Etanotioato de S-2-((5-(difluoro(fenil)metil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fentilo



Se agrupó 5-(difluoro(fenil)metil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (20 mg, 0,043 mmoles, 1,0 equiv.) con DMF (0,7 ml), ácido tioacético (0,012 ml, 0,17 mmoles, 4,0 equiv.) y Bi_2O_3 (0,2 mg, 0,4 μ moles, 0,01 equiv.) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se añadió BrCCl_3 (0,4 μ l, 4 μ moles, 0,1 equiv.) y la mezcla se irradió con una bombilla doméstica (15W) durante la noche. Tras la adición de EtOAc y agua, se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 5% de LiCl y solución hipersalina. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 10-40% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (10 mg, 0,018 mmoles, 43%). HRMS (ESI+) 567,1549 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

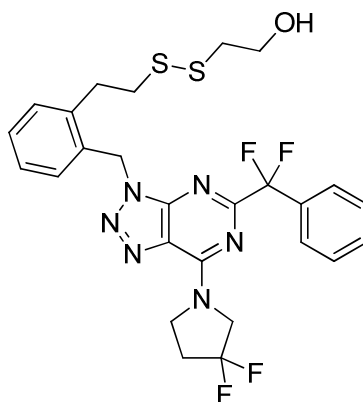
- f) 2-(2-((5-(Difluoro(fenil)metil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenil)etanotiol



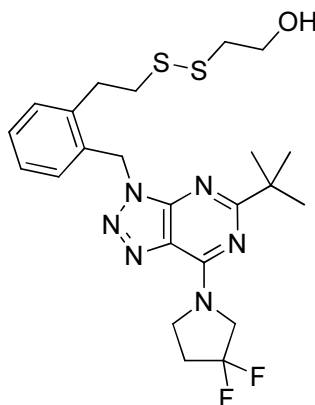
Se añadió K_2CO_3 (37 mg, 0,26 mmoles, 2,0 equiv.) a una solución de etanotioato de S-2-((5-(difluoro(fenil)metil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenetilo (72 mg, 0,13 mmoles, 1,0 equiv.) en una mezcla de MeOH (1,0 ml) y THF (0,2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 h. Se añadió EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa 2 M de HCl (20 ml), agua (20 ml) y solución hiperalina (20 ml). Tras secar sobre $MgSO_4$ y filtrar, se eliminó el solvente, proporcionando el compuesto del título (64 mg, 0,13 mmoles, 96%), que se utilizó sin modificación para reacciones posteriores.

- g) 5-[Difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

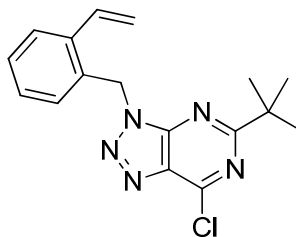
Se añadió 2-(2-((5-(difluoro(fenil)metil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenil)etanotiol (20 mg, 0,040 mmoles, 1,0 equiv.) a una solución de 1-clorobenzotriazol (9,2 mg, 0,060 mmoles, 1,5 equiv.) y benzotriazol (4,7 mg, 0,040 mmoles, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,4 ml) a $-78^\circ C$ y se agitó durante 1 h a $-20^\circ C$. Se añadió piridín-2-tiol (6,6 mg, 0,060 mmoles, 1,5 equiv.) a $-20^\circ C$ y la mezcla se agitó durante 6 h. La mezcla se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y solución acuosa sat. de $NaHCO_3$. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3x 10 ml). Se concentraron las capas orgánicas agrupadas y el residuo se sometió a CCF preparativa (EtOAc al 20% en hexanos), proporcionando el compuesto del título (6,5 mg, 0,001 mmoles, 27%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI⁺) 612,1613 ($M+H^+$).

Ejemplo 28**2-[2-[2-[[5-[Difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]etanol**

Se añadió yodo (30 mg, 0,12 mmoles, 3,0 equiv.) a una solución de 2-mercaptoetanol (0,014 ml, 0,20 mmoles, 5,0 equiv.), piridina (0,019 ml, 0,24 mmoles, 6,0 equiv.) y 2-((5-(difluoro(fenil)metil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil]fenil)etanotiol (20 mg, 0,040 mmoles, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) y MeOH (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a ta. Se añadió EtOAc (20 ml) y la solución se lavó con solución hipersalina (10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La CCF preparativa (EtOAc al 5% en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (9 mg, 0,02 mmoles, 39%). HRMS (ESI⁺) 579,1613 (M+H⁺).

Ejemplo 29**2-[2-[2-[[5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]etanol**

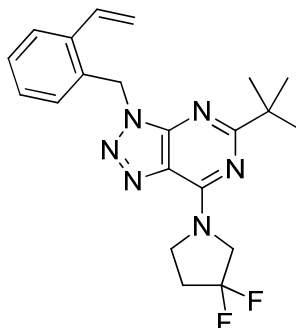
a) 5-(terc-Butil)-7-cloro-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Se disolvió 5-amino-1-(2-vinilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1,00 g, 4,11 mmoles, 1,00 equiv.) en dimetilacetamida (3,4 ml). Se añadió piridina (0,499 ml, 6,17 mmoles, 1,50 equiv.) y cloruro de pivaloilo (0,759 ml, 6,17 mmoles, 1,50 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 85°C durante 5,5 h, antes de añadir KHCO₃ (2,06 g, 20,6 mmoles, 5,00 equiv.). Se incrementó la temperatura a 155°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la ta. Se añadió agua y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con etanol y éter, y se secó, proporcionando el intermediario triazolopirimidona (1,22 g).

El intermediario se agrupó con MeCN (11,4 ml), POCl₃ (0,74 ml, 7,9 mmoles, 2,0 equiv.) y N,N-dietilanilina (0,63 ml, 4,0 mmoles, 1,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. Tras enfriar hasta la ta, se añadió EtOAc (80 ml). La solución se lavó con agua (30 ml) y solución hipersalina (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 10% en hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo (847 mg, 2,58 mmoles, 63% en dos etapas). HRMS (ESI⁺) 328,1327 (M+H⁺).

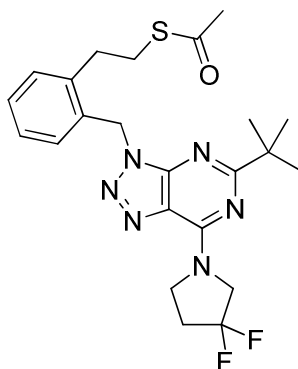
b) 5-(terc-Butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Se agrupó 5-(terc-butyl)-7-cloro-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (847 mg, 2,58 mmoles, 1,00 equiv.) e hidroclicloruro de 3,3-difluoropirrolidina (445 mg, 3,10 mmoles, 1,20 equiv.) con CH₂Cl₂ (25 ml). Se añadió trietilamina (0,90 ml, 6,5 mmoles, 2,5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Se

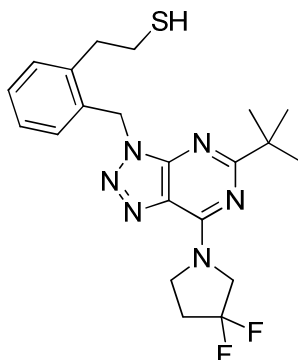
eliminaron los volátiles y el residuo se sometió a cromatografía flash en sílice (EtOAc al 10% en hexanos), proporcionando el compuesto del título (968 mg, 2,43 mmoles, 94%) en forma de aceite incoloro. HRMS (ESI⁺) 399,2101 (ESI+H⁺).

- 5 c) Etanotioato de S-2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenetilo



- 10 Se añadió AIBN (21 mg, 0,13 mmoles, 0,10 equiv.) a una solución de 5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (500 mg, 1,26 mmoles, 1,0 equiv.) y ácido tioacético (0,90 ml, 13 mmol, 10 equiv.) en tolueno (5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min. y se calentó a la temperatura de reflujo durante la noche. Se añadió AIBN adicional (21 mg, 0,13 mmoles, 0,10 equiv.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 h adicionales. Tras enfriar hasta la ta, se añadió EtOAc (100 ml). La solución se lavó con solución acuosa
- 15 saturada de bicarbonato sódico (2x 40 ml) y solución hipersalina (40 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 10% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (393 mg, 0,828 mmoles, 66%).

- 20 d) 2-(2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenil)etanotiol



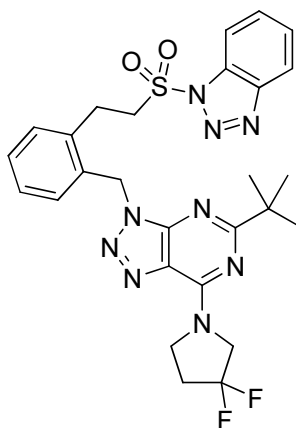
Se disolvió etanotioato de S-2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenetilo (100 mg, 0,211 mmoles, 1,00 equiv.) en MeOH (4,0 ml) y THF (1,0 ml). Se añadió K₂CO₃ (58 mg, 0,42 mmoles, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (40 ml) y la solución se lavó con solución acuosa 2 M de HCl (20 ml), agua (20 ml) y solución hiperalina (20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El tiol en bruto se utilizó sin purificación adicional en reacciones posteriores.

- 10 e) 2-[2-[2-[[5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]etanol

Se añadió yodo (35 mg, 0,14 mmoles, 3,0 equiv.) a una solución de 2-mercaptoetanol (0,016 ml, 0,23 mmoles, 5,0 equiv.), piridina (0,022 ml, 0,28 mmoles, 6,0 equiv.) y 2-(2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenil)etanotiol (20 mg, 0,046 mmoles, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) y MeOH (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 8 h a ta. Se añadió EtOAc (20 ml) y la solución se lavó con solución hipersalina (10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La CCF preparativa (EtOAc al 5% en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (4 mg, 0,008 mmoles, 17%). HRMS (ESI+) 509,1962 (M+H⁺).

Ejemplo 30

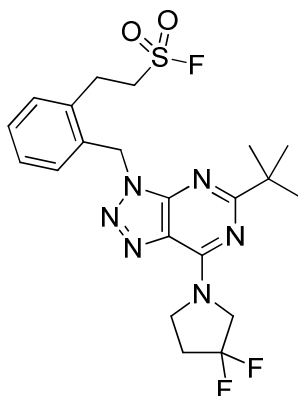
3-[[2-[2-(Benzotriazol-1-ilsulfonil)etil]fenil]metil]-5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



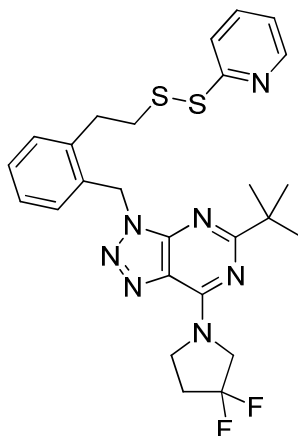
Se añadió 2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenil)etanotiol (15 mg, 0,035 mmoles, 1,0 equiv.) a N-clorobenzotriazol (8,0 mg, 0,052 mmoles, 1,5 equiv.) y benzotriazol (4,1 mg, 0,035 mmoles, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) y se agitó durante 1 h a -78°C. A continuación, se añadió 2-mercaptoetanol (7 µl, 0,1 mmoles, 1,5 equiv.) a -20°C y la mezcla se calentó hasta la ta. La reacción se desactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ acuoso y solución acuosa sat. de NaHCO₃. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x 10 ml). Se concentraron las capas orgánicas agrupadas y el residuo se sometió a CCF preparativa (EtOAc al 20% en hexanos), rindiendo el compuesto del título (2 mg, 3 µmoles, 10%). HRMS (ESI⁺) 582,2206 (M+H⁺).

Ejemplo 31

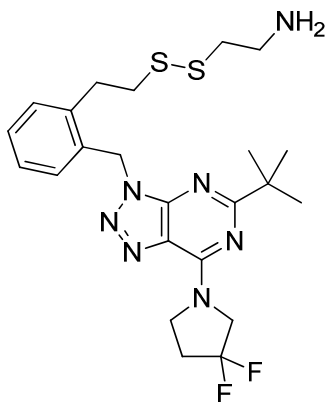
Fluoruro de 2-[[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etanosulfonilo



Se añadió lentamente N-cloruscchinimida (20 mg, 0,15 mmoles, 4,0 equiv.) a una solución de etanotioato de S-2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenetilo (18 mg, 0,037 mmoles, 1,0 equiv.) en una mezcla de MeCN (0,6 ml) y solución acuosa 2 M de HCl (0,12 ml, 0,24 mmoles, 6,5 equiv.) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 40 min. Se añadió EtOAc (20 ml) y solución sat. de NaHCO₃ (20 ml) y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con solución hipersalina (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, proporcionando cloruro de sulfonilo en bruto, que se disolvió en una mezcla de acetona (0,5 ml) y agua (0,025 ml). Se añadió fluoruro de potasio (10 mg, 0,18 mmoles, 5,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 6,5 h a ta. Se añadió EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (10 ml) y solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La CCF preparativa (EtOAc al 20% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (9 mg, 0,02 mmoles, 53%). HRMS (ESI⁺) 483,1780 (M+H⁺).

Ejemplo 32**5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina**

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 27, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 2-(2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenil)etanotiol (20 mg, 0,046 mmoles, 1,0 equiv.), piridín-2-tiol (26 mg, 0,23
10 mmoles, 5,0 equiv.), yodo (35 mg, 0,14 mmoles, 3,0 equiv.) y piridina (0,022 ml, 0,28 mmoles, 6,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) y se aisló mediante CCF preparativa (6 mg, 0,01 mmoles, 24%). HRMS (ESI⁺) 542,1972 (M+H⁺).

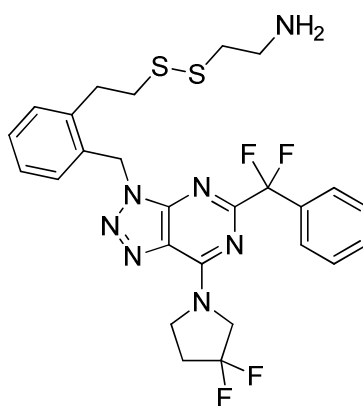
Ejemplo 33**2-[2-[2-[[5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]etanamina**

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 27, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 2-(2-((5-
20 d]pirimidina (Ejemplo 27, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 2-(2-((5-

(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenil)etanotiol (30 mg, 0,069 mmoles, 1,0 equiv.), 2-aminoetanotiol (27 mg, 0,35 mmoles, 5,0 equiv.), yodo (53 mg, 0,21 mmoles, 3,0 equiv.) y piridina (0,034 ml, 0,42 mmoles, 6,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) y MeOH (0,3 ml) y se aisló mediante CCF preparativa (MeOH al 20% en CH₂Cl₂, NEt₃ al 1%) en forma de un aceite (5,5 mg, 0,008 mmoles, 16%). HRMS (ESI⁺) 508,2118 (M+H⁺).

Ejemplo 34

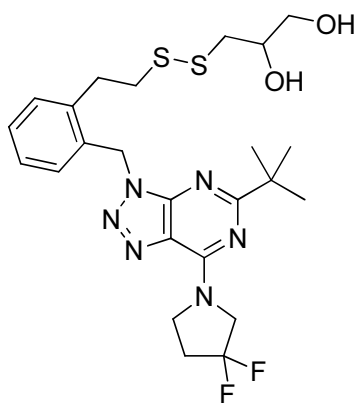
2-[2-[2-[[5-[Difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]etanamina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 27, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 2-(2-((5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenil)etanotiol (20 mg, 0,040 mmoles, 1,0 equiv.), 2-aminoetanotiol (15 mg, 0,20 mmoles, 5,0 equiv.), yodo (30 mg, 0,12 mmoles, 3,0 equiv.) y piridina (0,019 ml, 0,24 mmoles, 6,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) y MeOH (0,2 ml) y se aisló mediante CCF preparativa (MeOH al 20% en CH₂Cl₂, NEt₃ al 1%) en forma de un aceite (4,5 mg, 0,008 mmoles, 20%). HRMS (ESI⁺) 578,1774 (M+H⁺).

Ejemplo 35

3-[2-[2-[[5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]etil]disulfanil]propano-1,2-diol

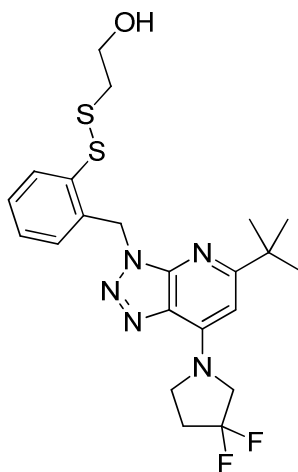


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-[[2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]metildisulfanil]etanol (Ejemplo 25, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de benzotioato de S-2-((5-
 5 (terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)bencilo (25 mg, 0,058 mmoles, 1,0 equiv.) y tioglicerol (9,4 mg, 0,087 mmoles, 1,5 equiv.) y se aisló mediante CCF preparativa (EtOAc al 40% en CH₂Cl₂) en forma de aceite incoloro (22 mg, 0,041 mmoles, 71%). HRMS (ESI⁺) 539,2070 (M+H⁺).

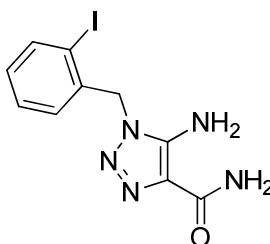
10

Ejemplo 36

2-[[2-[[5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]disulfanil]etanol



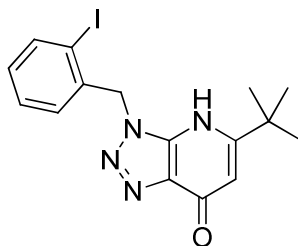
a) 5-amino-1-(2-yodobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



15

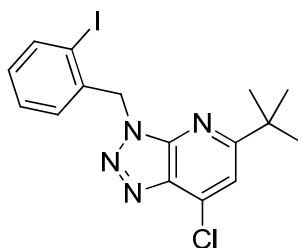
Análogamente al procedimiento descrito para la 5-amino-1-(2-vinilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Ejemplo 27, etapa a), se preparó el compuesto del título a partir de metanosulfonato de 2-yodobencilo (CAS n° 183789-20-0, 6,67 g, 21,4 mmoles, 1,00 equiv.) y se aisló en forma de sólido incoloro (6,32 g, 18,4 mmoles, 86%). HRMS (ESI⁺) 344,0010 (M+H⁺).

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



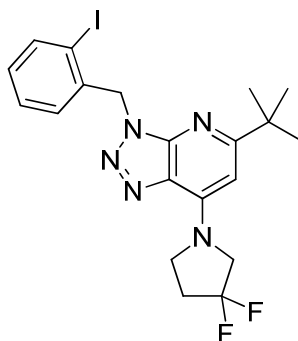
Se disolvió 5-amino-1-(2-yodobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,500 g, 1,46 mmoles, 1,00 equiv.) en dimetilacetamida (2,4 ml). Se añadió piridina (0,18 ml, 2,2 mmoles, 1,5 equiv.) y cloruro de pivaloilo (0,27 ml, 2,2 mmoles, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a 85°C durante 4 h. Se añadió KHCO₃ (1,01 g, 7,29 mmoles, 5,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 155°C durante la noche. La solución se enfrió hasta la ta. Se añadió agua (100 ml) y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (50 ml), EtOH (50 ml) y éter dietílico (50 ml), y y se secó, proporcionando el compuesto del título (120 mg, 0,293 mmoles, 20%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI⁺) 410,0467 (M+H⁺).

c) 5-(terc-Butil)-7-cloro-3-(2-yodobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina



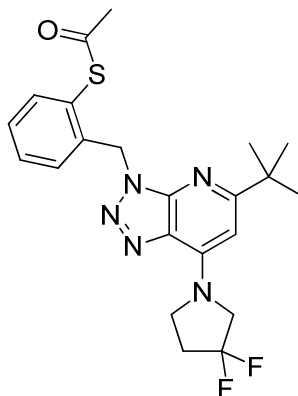
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 7-cloro-5-(difluoro(fenil)metil)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 27, etapa c), se preparó el compuesto del título a partir de 5-(terc-butil)-3-(2-yodobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridín-7(4H)-ona (180 mg, 0,440 mmoles, 1,00 equiv.) y se aisló en forma de sólido incoloro (130 mg, 0,304 mmoles, 69%). HRMS (ESI⁺) 428,0128 (M+H⁺).

- d) 5-(terc-Butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-(2-yodobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-(difluoro(fenil)metil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-(2-vinilbencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 27, etapa d), se preparó el compuesto del título a partir de 5-(terc-butil)-7-cloro-3-(2-yodobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (128 mg, 0,299 mmoles, 1,00 equiv.) y se aisló en forma de aceite incoloro (148 mg, 0,299 mmoles, 99%). HRMS (ESI⁺) 409,0908 (M+H⁺).

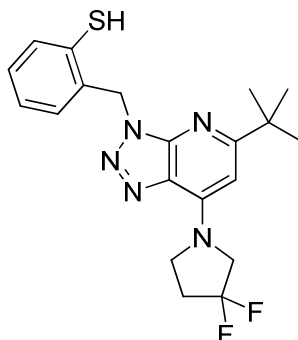
- e) etanotioato de S-(2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridín-3-il)metil)fenilo)



Se disolvió 5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-(2-yodobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridina (20 mg, 0,040 mmoles, 1,0 equiv.) en tolueno (0,4 ml) y se purgó con nitrógeno. Se añadió yoduro de cobre (0,8 mg, 4 μmoles, 0,1 equiv.), 1,10-fenantrolina (1,5 mg, 8,0 μmoles, 0,2 equiv.) y tioacetato potásico (6,9 mg, 0,060 mmoles, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a 100°C durante 19 h. Se añadió agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice

(EtOAc al 10% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (17 mg, 0,038 mmoles, 95%). HRMS (ESI⁺) 447,1771 (M+H⁺).

- f) 2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridín-3-il)metil)bencenotiol



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil)fenil)etanotiol (Ejemplo 29, etapa d), se preparó el compuesto del título a partir de etanotioato de S-(2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridín-3-il)metil)fenilo) (61 mg, 0,14 mmoles, 1,0 equiv.) y se aisló en forma de material en bruto (53 mg) para la utilización en la etapa siguiente sin purificación.

- g) 2-[[2-[[5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]disulfanil]etanol

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-[2-[2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]metildisulfanil]etanol (Ejemplo 28) se preparó el compuesto del título a partir de 2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridín-3-il)metil)bencenotiol (20 mg, 0,049 mmoles, 1,0 equiv.) y mercaptoetanol y se aisló mediante CCF preparativa (EtOAc al 10% en CH₂Cl₂) (11 mg, 0,023 mmoles, 46%). HRMS (ESI⁺) 481,1645 (M+H⁺).

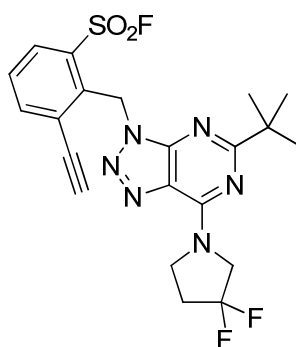
Ejemplo 37

5-terc-Butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3-[[2-(piridín-2-ildisulfanil)etil]fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

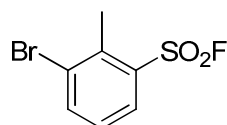
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-[2-[2-[[5-[difluoro(fenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]fenil]metildisulfanil]etanol (Ejemplo 28) se preparó el compuesto del título a partir de 2-((5-(terc-butil)-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridín-3-il)metil)bencenotiol en bruto (20 mg, 0,063 mmoles, 1,0 equiv.) y 2-mercaptopiridina y se aisló mediante CCF preparativa (EtOAc al 20% en hexanos) (20 mg, 0,034 mmoles, 46%). HRMS (ESI+) 584,1312 ($M+H^+$).

Ejemplo 38

Fluoruro de 2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-3-etinilbencenosulfonilo

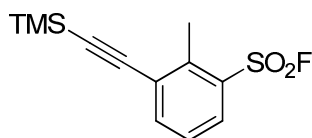


a) Fluoruro de 3-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo



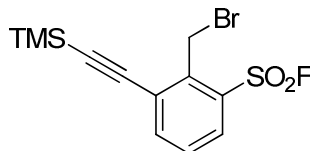
Se disolvió cloruro de 3-bromo-2-metil-benceno-sulfonilo (CAS nº 886501-61-7, 727 mg, 2,70 mmoles, 1,00 equiv.) en acetona (8,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió fluoruro de potasio (783 mg, 13,5 mmoles, 5,00 equiv.) y la mezcla se agitó durante durante la noche a ta. Se eliminó la mayor parte de la acetona en un flujo de nitrógeno. El residuo se dividió entre EtOAc (100 ml) y agua (20 ml). Se descartó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con solución hipersalina (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, rindiendo un sólido incoloro (628 mg, 2,48 mmoles, 92%). HRMS (MALDI+) 251,9250 (M^+).

b) Fluoruro de 2-metil-3-((trimetilsilil)etinil)benceno-1-sulfonilo



Se introdujo fluoruro de 3-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo (628 mg, 2,48 mmoles, 1,00 equiv.), Pd(PPh₃)Cl₂ (174 mg, 0,25 mmoles, 0,10 equiv.) y CuI (71 mg, 0,37 mmoles, 0,15 equiv.) en un matraz con forma de pera de 25 ml. Tras la evacuación y relleno con nitrógeno (2x), se añadió MeCN (12,4 ml), seguido de DIPEA (867 µl, 4,96 mmoles, 2,00 equiv.). Se borboteó nitrógeno por la solución negra durante 5 minutos, antes de añadir TMS-acetileno (696 µl, 4,96 mmoles, 2,00 equiv.). Se tapó el matraz y se introdujo en un baño de aceite precalentado (50°C). Tras 3 h, se añadió TMS-acetileno adicional (2,00 equiv.) y se continuó la agitación a 50°C durante la noche. Tras 24 h, la mezcla se enfrió hasta la ta, se filtró sobre Celite y se dividió entre agua y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x 20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 0,7% en hexanos) proporcionó un aceite marrón que solidificó tras dejarlo reposar (pureza de 94%, 619 mg, 2,12 mmoles, 85%). El análisis de RMN indica aprox. 6% de materia prima residual. HRMS (MALDI⁺) 270,0541 (M⁺).

c) Fluoruro de 2-(bromometil)-3-((trimetilsilil)etnil)benceno-1-sulfonilo



Se agrupó fluoruro de 2-metil-3-((trimetilsilil)etnil)benceno-1-sulfonilo (26 mg, 0,096 mmoles, 1,00 equiv.) con NBS (86 mg, 0,48 mmoles, 5,00 equiv.), AIBN (2 mg, 0,012 mmoles, 0,13 equiv.) y MeCN (0,5 ml). La mezcla se agitó durante la noche a 80°C. Se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó mediante CCF preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (15 mg, 0,043 mmoles, 48%). HRMS (MALDI⁺) 370,9543 (M+Na⁺). (Nota: la reacción nunca se completó, tampoco tras añadir más NBS/AIBN).

d) Fluoruro de 2-[[5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-3-etnilbencenosulfonilo

Se agrupó fluoruro de 2-(bromometil)-3-((trimetilsilil)etnil)benceno-1-sulfonilo (30 mg, 0,086 mmoles, 1,00 equiv.) con DMF (0,4 ml), trimetilamina (18 µl, 0,13 mmoles, 1,5 equiv.) y 5-terc-butil-7-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (CAS n° 1438465-59-8, 27 mg, 0,095 mmoles, 1,1 equiv.). Tras 30 min., la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con solución acuosa al 5% de LiCl (2x 20 ml) y solución hipersalina (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en sílice (EtOAc al 5% en hexanos) proporcionó una mezcla de dos productos de alquilación regioisoméricos (14 mg). Se disolvió la mezcla en THF (0,5 ml) y se añadió trihidrofluoruro de trimetilamina (8,2 mg en 0,1 ml de THF, 0,051 mmoles, 2,0 equiv.). Tras 4 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con solución acuosa sat. de bicarbonato sódico y solución hipersalina (3 ml cada uno). El secado sobre MgSO₄, la filtración y la concentración proporcionaron material en bruto, que se purificó mediante pCCF (EtOAc al 25% en hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro (5 mg, 0,011 mmoles, 13% en 2 etapas). HRMS (ESI⁺) 479,1474 (M+H⁺).

Ejemplo 39

15 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

20 La afinidad de los compuestos de la invención para los receptores de canabinoide 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 [³H]-CP-55.940 1,5 o 2,6 nM (Perkin Elmer) como radioligando, respectivamente. Se llevó a cabo la unión en tampón de unión (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM y albúmina de suero bovino (ASB) libre de ácidos grasos al 0,5% (p/v), pH 7,4, para el receptor de CB1 y Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2,5 mM y ASB 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 25 filtración GF/B de UniFilter, Packard). Se analizó la radioactividad unida para Ki utilizando análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited) con los valores de Kd para [³H]CP55.940 determinados a partir de experimentos de saturación. Los compuestos de fórmula (I) mostraban una excelente afinidad para el receptor de CB2, con 30

afinidades inferiores a 10 μM , más particularmente de entre 1 nM y 3 μM , y más particularmente de entre 1 nM y 100 nM.

Los compuestos según la fórmula (I) presentan una actividad en el ensayo anteriormente
5 indicado (K_i) particularmente de entre 0,5 nM y 10 μM , más particularmente de entre 0,5 nM y 3 μM , y todavía más preferentemente de entre 0,5 nM y 100 nM.

Todos los compuestos son ligantes de CB2 con valores de K_i inferiores a 3 μM y selectividad para CB1 en el ensayo correspondiente de como mínimo 3 veces.

Ejemplo	Ki de CB2 humano [μM]	Ki de CB1 humano [μM]
1	0,016	> 10,000
2	0,011	1,956
3	0,283	> 10,000
4	0,088	3,832
5	0,091	> 10,000
6	0,300	5,361
7	0,006	0,931
8	0,085	1,471
9	0,383	> 10,000
10	0,153	> 10,000
11	0,640	8,000
12	2,497	2,808
13	1,564	> 10,000
14	0,137	> 10,000
15	1,360	5,637
16	0,426	> 10,000
17	0,210	2,289
18	1,029	> 10,000
19	1,372	> 10,000
20	1,304	> 10,000
21	0,729	2,453
22	1,239	6,435

Ejemplo	Ki de CB2 humano [μM]	Ki de CB1 humano [μM]
23	1,460	1,454
24	1,127	3,289
25	0,009	0,211
26	0,630	> 10,000
27	0,262	3,039
28	0,138	1,076
29	0,006	0,205
30	0,246	> 10,000
31	0,027	1,357
32	0,072	1,864
33	0,063	0,588
34	0,177	0,230
35	0,005	0,135
36	0,095	0,560
37	0,541	2,577
38	0,001	0,311

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 n° 3904) en DMEM (Invitrogen n° 31331), complemento 1xHT con suero de feto bovino al 10%, y se incubaron con 5% de CO₂ 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%, NaN₃ al 10%) y 50 μl de soluciones de detección (mAb Alexa700 20 μM-AMPc 1:1 y rutenio-2-AHA-AMPc 48 μM) 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: $FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645)$ con $P = Ru730-B730/Ru645-B645$, 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 μ M 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.

Ensayo de traslocación de β -arrestina - PathHunter™ (DiscoverX)

Se obtuvo la línea celular CHO-K1 CNR1 de β -arrestina PathHunter™ (número de catálogo nº 93-0200C2) y la línea celular CHO-K1 CNR2 de β -arrestina (número de catálogo nº 93-0706C2) de DiscoverX Corporation. Se manipuló la línea celular para expresar el fragmento EA de β -galactosidasa fusionado con β -arrestina y el péptido complementario ProLink se fusionó con el receptor de la diana. El ensayo de complementación de proteínas PathHunter™ (DiscoverX Corporation nº 93-0001) se llevó a cabo siguiendo el protocolo del fabricante. Las placas de ensayo se inocularon con 7.500 células (CNR1) y 10.000 células (CNR2) en placas de 384 pocillos (Corning Costar nº 3707, blancas, fondo transparente) en 20 μ l de reactivo de siembra celular de placa 2 (Discoverx nº 93-0563R2A). Tras la incubación a 37°C (5% de CO₂, humedad relativa de 95%) durante la noche, se añadieron 5 μ l de compuesto de ensayo (concentración de DMSO final de 1%) y se continuó la incubación a 30°C durante 90 min. Seguidamente se añadió el reactivo de detección (12 μ l) y se continuó la incubación a temperatura ambiente durante 60 min. A continuación se analizaron las placas para una señal quimioluminiscente utilizando un lector Victor ³V (Perkin Elmer).

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 titanio	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	hasta 1,0 ml

Se disolvió 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. El volumen se ajustó a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. Se filtró la solución, se utilizó para
5 rellenar viales utilizando un exceso apropiado y se esterilizaron.