

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **028123**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.10.31

(21) Номер заявки
201591939

(22) Дата подачи заявки
2014.04.29

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ
РЕЦЕПТОРА СВ2**

(31) 13166296.7

(32) 2013.05.02

(33) EP

(43) 2016.03.31

(86) PCT/EP2014/058648

(87) WO 2014/177527 2014.11.06

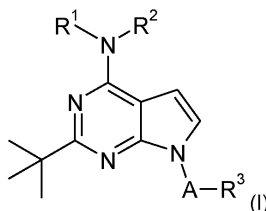
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(56) WO-A1-2008141239
WO-A1-2004058767
WO-A2-2009032754
WO-A1-2011045702

(72) Изобретатель:
**Гретер Уве (DE), Кимбара Ацуси (JP),
Неттекофен Маттиас, Рёфер Штефан
(DE), Роджерс-Эванс Марк, Шульц-
Гаш Танья (CH)**

(74) Представитель:
**Липатова И.И., Хмара М.В.,
Новоселова С.В., Дощечкина В.В.,
Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев
А.С. (RU)**

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)

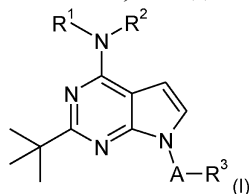


где A и R¹-R³ являются такими, как определено в описании и формуле изобретения. Соединение формулы (I) может быть использовано в качестве лекарственного средства.

B1**028123****028123****B1**

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, применяемым для лечения и/или профилактики у млекопитающих, и, в частности, к соединениям, которые являются селективными агонистами каннабиноидных рецепторов 2 типа.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I)



где А представляет собой CH₂ или отсутствует;

R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный пирролидинил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил, где замещенный пирролидинил представляет собой пирролидинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и алкилкарбонилокси; и

R³ представляет собой галофенил, алкилсульфонилфенил, галоалкилфенил, галоапиридинил, алкил-оксадиазолил, алкилтриазолил, алкилтетразолил, оксоланил, циклоалкилтетразолил или галоалкил-1Н-пиразолил,

или его фармацевтически приемлемой соли или эфиру.

Соединение формулы (I) особенно полезно при лечении или профилактике, например, боли, атеросклероза, связанной с возрастом дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вен сетчатки, ретинопатии недоношенных, глазного ишемического синдрома, географической атрофии, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, тепловых травм, жжения, гипертрофических рубцов, келоидных рубцов, гингивита с лихорадкой, цирроза или опухолей печени, регулирования костной массы, латерального амиотрофического склероза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, транзиторных ишемических атак или увеита.

Соединение формулы (I) является особенно полезным для лечения или профилактики диабетической ретинопатии, окклюзии вен сетчатки или увеита.

Каннабиноидные рецепторы являются классом рецепторов клеточной мембраны, относящимся к суперсемейству G-белок сопряженных рецепторов. В настоящее время известно два подтипа, названных каннабиноидный рецептор 1 (CB1) и каннабиноидный рецептор 2 (CB2). CB1 рецептор в основном экспрессируется в центральной нервной системе (например, в миндалине мозжечка, гиппокампе) и в меньшем количестве в периферической нервной системе. CB2, который кодируется геном CNR2, в основном экспрессируется на периферии, на клетках иммунной системы, таких как макрофаги и Т-клетки (Ashton, J.C. et al., Curr. Neuropharmacol. 2007, 5(2), 73-80; Miller, A.M. et al., Br. J. Pharmacol. 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., et al., Curr Pharm Des. 2008, 14(23), 2370-42), и в желудочно-кишечном тракте (Wright, K.L. et al., Br. J. Pharmacol. 2008, 153(2), 263-70). CB2 рецепторы также широко распространены в головном мозге, где их обнаружили в основном в микроглии, а не в нейронах (Cabral, G.A. et al., Br. J. Pharmacol. 2008, 153(2): 240-51).

Интерес к агонистам рецепторов CB2 неуклонно растет в течение последнего десятилетия (в настоящее время 30-40 патентных заявок в год) в связи с тем, что некоторые из ранних соединений, как было показано, оказывают благотворное воздействие на доклинических моделях некоторых заболеваний человека, включая хроническую боль (Beltramo, M. Mini Rev. Med. Chem. 2009, 9(1), 11-25), атеросклероз (Mach, F. et al., J Neuroendocrinol 2008, 20 Suppl 1, 53-7), регулирование костной массы (Bab, I. et al., Br. J. Pharmacol. 2008, 153(2), 182-8), нейровоспаление (Cabral, G.A. et al., J. Leukoc. Biol. 2005, 78(6), 1192-7), ишемические/реперфузионные повреждения (Pacher, P. et al., Br. J. Pharmacol. 2008, 153(2), 252-62), системный фиброз (Akhmetshina, A. et al., Arthritis Rheum. 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al., Rheumatology (Oxford), 2009, 48(9), 1050-6), фиброз печени (Julien, B. et al., Gastroenterology, 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, 324(2), 475-83).

Ишемическое/реперфузионное (Е/Р) повреждение является основной причиной повреждения тканей, происходящего в условиях, таких как инсульт, инфаркт миокарда, искусственное кровообращение и другие сосудистые операции и трансплантация органов, а также основным механизмом повреждения органов-мишеней, осложняющим течение циркуляторного шока различной этиологии. Все эти состояния характеризуются нарушением нормального кровоснабжения, приводящего к недостаточной оксигенации тканей. Реоксигенация, например реперфузия, является основным лечением для восстановления нормальной оксигенации тканей. Однако отсутствие кислорода и питательных веществ из крови создает условия, при которых восстановление циркуляции приводит к дальнейшему повреждению тканей. Ущерб

от реперфузионного повреждения является отчасти результатом воспалительной реакции поврежденных тканей. Белые клетки крови, собирающиеся в области по вновь возвращающейся крови, высвобождают множество воспалительных факторов, таких как интерлейкины, а также свободных радикалов в ответ на повреждение ткани. Восстановленный кровоток вновь вводит кислород в клетки, что повреждает клеточные белки, ДНК и плазматическую мембрану.

Дистанционное ишемическое preconditionирование (RIPC) отражает стратегию освоения эндогенных защитных возможностей организма от повреждений в результате ишемии и реперфузии. Она описывает интересный феномен, при котором временная несмертельная ишемия и реперфузия одного органа или ткани придает устойчивость к последующему эпизоду "летального" ишемического реперфузионного повреждения в удаленном органе или ткани. Реальный механизм, посредством которого временная ишемия и реперфузия органа или ткани обеспечивает защиту в настоящее время неизвестно, хотя существует несколько гипотез.

Гуморальная гипотеза предполагает, что эндогенное вещество (например, аденозин, брадикинин, опиоиды, CGRP, эндоканнабиноиды, ангиотензин I или какой-либо другой еще не идентифицированный гуморальный фактор), генерируемое в удаленном органе или ткани, попадает в кровь и активирует свой соответствующий рецептор в целевой ткани и тем самым мобилизует различные внутриклеточные пути кардиопротекции, причастные к ишемическому preconditionированию.

Последние данные показывают, что эндоканнабиноиды и их рецепторы, в частности CB2, могут быть вовлечены в preconditionирование и способствуют предотвращению реперфузионного повреждения посредством подавления воспалительного ответа (Pacher, P. et al., Br. J. Pharmacol. 2008, 153(2), 252-62). В частности, недавние исследования с использованием агонистов CB2 продемонстрировали эффективность этой концепции для уменьшения I/R повреждений в сердце (Defer, N. et al., Faseb J. 2009, 23(7), 2120-30), мозге (Zhang, M. et al., J. Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(7), 1387-96), печени (Batkai, S. et al., Faseb J. 2007, 21(8), 1788-800) и почках (Feizi, A. et al., Exp. Toxicol. Pathol. 2008, 60(4-5), 405-10).

Более того, за последние несколько лет, все большее количество литературы показывает, что CB2 также может представлять интерес при субхронических и хронических условиях. Специфическая положительная регуляция CB1 и CB2, как было показано, ассоциирована, в животных моделях хронических заболеваний, связанных с фиброзом (Garcia-Gonzalez, E. et al., Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y.Y. et al., Liver Int. 2009, 29(5), 678-85), с соответствующей экспрессией CB2 в миофибробластах, клетках, ответственных за прогрессирование фиброза.

Активация CB2 рецепторов селективными агонистами CB2, по сути, как было показано, оказывает анти-фиброзный эффект при диффузной системной склеродермии (Garcia-Gonzalez, E. et al., Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6) и CB2 рецепторы рассматривали как критическую цель при экспериментальном кожном фиброзе (Akhmetshina, A. et al., Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36) и в патофизиологии печени, в том числе фиброгенезе, связанном с хроническими заболеваниями печени (Lotersztajn, S. et al., Gastroenterol. Clin. Biol. 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. et al., Expert. Opin. Ther. Targets 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. et al., Br. J. Pharmacol. 2008, 153(2), 286-9).

Соединения по изобретению связываются с и модулируют CB2 рецепторы и обладают сниженной активностью в отношении рецепторов CB1.

В настоящем описании термин "алкил", самостоятельно или в комбинации, означает прямоцепочечную или с разветвленной цепью алкильную группу с 1-8 атомами углерода, в частности прямоцепочечную или с разветвленной цепью алкильную группу с 1-6 атомами углерода, более конкретно, прямоцепочечную или с разветвленной цепью алкильную группу с 1-4 атомами углерода. Примерами прямоцепочечных или с разветвленной цепью C₁-C₈-алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изомерные пентилы, изомерные гексилы, изомерные гептилы и изомерные октилы, в частности, метил, этил, пропил, бутил и пентил. Конкретным примером алкила является метил.

Термин "циклоалкил", самостоятельно или в комбинации, означает циклоалкильное кольцо из 3-8 атомов углерода и, в частности, циклоалкильное кольцо из 3-6 атомов углерода. Примерами циклоалкила являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, циклогептил и циклооктил. Конкретным примером "циклоалкила" является циклопропил.

Термины "галоген" или "гало", самостоятельно или в комбинации, означают фтор, хлор, бром или йод и, в частности, фтор, хлор или бром, более конкретно фтор и хлор. Термин "галоген", в сочетании с другой группой, обозначает замещение указанной группы по меньшей мере одним атомом галогена, в частности, замещенные одним-пятью атомами галогена, в частности одним-четырьмя галогенами, т.е. одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами. Конкретным "галогеном" является фтор и хлор. В определении R¹ и R² фтор является конкретным галогеном.

Термин "галоалкил", самостоятельно или в комбинации, обозначает алкильную группу, замещенную по меньшей мере одним атомом галогена, в частности, замещенную от одного до пяти атомами галогена, в частности одним-тремя галогенами. Конкретным "галоалкилом" является трифторметил.

Термины "гидроксил" и "гидрокси", самостоятельно или в комбинации, означают группу -ОН.

Термин "карбонил", самостоятельно или в комбинации, означает группу -C(O)-.

Термин "окси", самостоятельно или в комбинации, обозначает группу -O-.

Термин "амино", самостоятельно или в комбинации, означает группу первичного амина (-NH₂), аминогруппу вторичного амина (-NH-) или аминогруппу третичного амина (-N-). Конкретной аминогруппой является -NH-.

Термин "сульфонил", самостоятельно или в комбинации, означает -S(O)₂-группу.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Соли образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, в частности соляная кислота, и органических кислот, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин. Кроме того, эти соли могут быть получены посредством добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований включают, без ограничения, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полиаминовые смолы. Соединение формулы (I) может также присутствовать в виде цвиттерионов. Особенно предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы (I) являются соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и метансульфоновой кислоты.

"Фармацевтически приемлемые эфиры" означает, что соединения общей формулы (I) могут быть дериватизированы по функциональным группам с получением производных, которые способны превратиться обратно в исходные соединения в условиях *in vivo*. Примеры таких соединений включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные эфирные производные, такие как метоксиметилловые эфиры, метилтиометилловые эфиры и пивалоилоксиметилловые эфиры. Дополнительно, любые физиологически приемлемые эквиваленты соединений общей формулы (I), аналогичные метаболически лабильным эфирам, которые способны превращаться в исходные соединения общей формулы (I) *in vivo*, включены в объем настоящего изобретения.

Если один из исходных материалов или соединений формулы (I) содержат одну или более функциональных групп, которые не являются стабильными или являются реактивными в условиях реакции одной или нескольких реакционных стадий, соответствующие защитные группы (как описано, например, в "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) могут быть введены перед критической стадией, используя способы, хорошо известные в данной области. Такие защитные группы могут быть удалены на более поздней стадии синтеза с использованием стандартных способов, описанных в литературе. Примерами защитных групп являются третбутоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметил карбамат (Fmoc), 2-триметилсилилэтил карбамат (Teoc), карбобензилокси (Cbz) и п-метоксибензилоксикарбонил (Moz).

Соединение формулы (I) может содержать несколько асимметричных центров и может присутствовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

Термин "асимметричный атом углерода" означает атом углерода с четырьмя различными заместителями. Согласно правилам Кана-Ингольда-Прелога асимметричный атом углерода может быть "R-" или "S"- конфигурации.

Настоящее изобретение относится, в частности, к следующему:

Соединение формулы (I), где A представляет собой CH₂;

Соединение формулы (I), где R¹ и R², вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный пирролидинил, где замещенный пирролидинил представляет собой пирролидинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и гидроксила;

соединение формулы (I), где R¹ и R², вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный пирролидинил, где замещенный пирролидинил представляет собой пирролидинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора и гидроксила;

соединение формулы (I), где R¹ и R², вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют дифторпирролидинил или гидроксипирролидинил;

соединение формулы (I), где R¹ и R², вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют дифторпирролидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил, гидроксипирролидинил или метилкарбонил-оксипирролидинил;

соединение формулы (I), где R³ представляет собой галофенил, галоалкилфенил, алкилсульфонилфенил, галоапиридиинил или алкилоксадиазолил;

соединение формулы (I), где R³ представляет собой дихлорфенил, хлорфторфенил, трифторметилфенил, метилсульфонилфенил, хлорпиридинил или метилоксадиазолил; и

соединение формулы (I), где R³ представляет собой хлорфенил, дихлорфенил, хлорфторфенил, метилсульфонилфенил, трифторметилфенил, хлорпиридинил, метилоксадиазолил, диметилтриазолил, метилтетразолил, циклопропилтетразолил, оксоланил или трифторметил-1Н-пиразолил.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к соединению формулы (I), выбранному из следующих соединений:

- 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 2-трет-бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[(2-(трифторметил)фенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 2-трет-бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 2-трет-бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 5-[[2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
- 3-[[2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол;
- 2-[[2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
- 2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[(4,5-диметил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 2-трет-бутил-7-[(1-циклопропилтетразол-5-ил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;
- 6-[2-трет-бутил-7-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;
- 6-[2-трет-бутил-7-[(3S)-оксолан-3-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;
- 6-[2-трет-бутил-7-[(3R)-оксолан-3-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;
- 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;
- 6-[2-трет-бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;

6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;

6-[2-трет-бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;

6-[2-трет-бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;

6-[2-трет-бутил-7-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;

1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

1-[2-трет-бутил-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;

[1-[2-трет-бутил-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ил]ацетат;

[1-[2-трет-бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ил]ацетат;

[1-[2-трет-бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ил]ацетат;

1-[2-трет-бутил-7-[(1-циклопропилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 1-[2-трет-бутил-7-[(3R)-оксолан-3-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 1-[2-трет-бутил-7-[[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 6-[2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан; и
 6-[2-трет-бутил-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к соединению формулы (I), выбранному из следующих соединений:

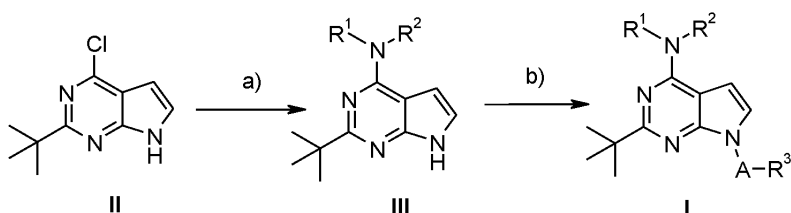
2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин;
 3-[[2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол;
 1-[2-трет-бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 1-[2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол; и
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол.

Синтез соединений формулы (I) может, например, быть проведен в соответствии со следующими схемами.

Если не указано иного, A и R¹-R³ обладают значениями, как определено выше.

Получение соединений формулы I согласно настоящему изобретению может проводиться в соответствии с последовательными или конвергентными путями синтеза. Синтез соединений согласно настоящему изобретению показан на следующей схеме. Навыки, необходимые для осуществления реакций и очистки полученных соединений известны квалифицированным специалистам. Заместители и индикаторы, используемые в данных ниже описаниях способов получения, прежде всего, имеют значения данные здесь, если не указано иного. Более детально, соединения формулы I могут быть получены способами, описанными ниже, способами, приведенными в примерах или аналогичными способами. Подходящие реакционные условия для индивидуальных реакций известны квалифицированным специалистам. Более подробно, соединения формулы (I) могут быть получены способами, данными ниже, способами, приведенными в примерах или аналогичными способами. Подходящие условия реакции для отдельных реакционных стадий известны специалисту в данной области техники. Кроме того, для условий реакций, описанных в литературе, затрагивающих описанные реакции см., например: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Авторами было обнаружено, что удобно проводить реакции в присутствии или в отсутствие растворителя. Нет особых ограничений в отношении природы используемого растворителя, при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или участвующие в ней реагенты, и что он может растворить реагенты, по меньшей мере, в некоторой степени. Описанные реакции могут протекать в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является критической для изобретения. Удобно проводить описанные реакции в температурном диапазоне между -78°C до температуры кипения. Время, необходимое для реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно от реакционной температуры и природы реагентов. Тем не менее, период времени от 0,5 ч до нескольких суток, обычно будет достаточным для получения описанных промежуточных соединений и соединений. Последовательности реакций не ограничены показанными на схемах, однако, зависимость от исходного материала и их соответствующая химическая активность последовательности реакционных стадий может быть изменена без ограничений. Исходные материалы являются как коммерчески доступными, так и могут быть получены согласно способам аналогичным описанным здесь, способами, описанными в ссылках, приведенных в описании или в примерах или способами известными в уровне техники.

Схема 1

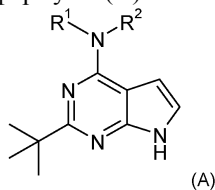


а) 2-трет-Бутил-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин II является коммерчески доступным и может беспрепятственно взаимодействовать с амином (коммерчески доступным или известным из уровня техники) в присутствии или без основания с получением промежуточного соединения III.

б) Промежуточное соединение III может беспрепятственно взаимодействовать с электрофилом (коммерчески доступным или известным из уровня техники) в присутствии или без основания с получением соединения, указанного в заголовке (I).

Любые защитные группы, используемые в последовательности синтеза, могут отщепляться после стадии а) или б).

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), содержащему взаимодействие соединения формулы (A)



в присутствии X-A-R³, где X представляет собой уходящую группу и A и R¹-R³ являются такими, как определено выше.

В способе настоящего изобретения подходящими уходящими группами являются, например, хлор или бром.

Способ по настоящему изобретению может проводиться в присутствии основания. Примерами подходящих оснований являются NaH или KOtBu.

Способ по настоящему изобретению может проводиться, например, в NMP (N-метил-2-пирролидон), ДМФ (диметилформамид) или ТГФ (тетрагидрофуран).

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), полученному в соответствии с вышеуказанным способом.

Настоящее изобретение также относится, в частности, к

применению соединения формулы (I) для лечения или профилактики боли, атеросклероза, связанной с возрастом дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вен сетчатки, ретинопатии недоношенных, глазного ишемического синдрома, географической атрофии, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, тепловых травм, жжения, гипертрофических рубцов, келоидных рубцов, гингивита с лихорадкой, цирроза или опухоли печени, регулирования костной массы, латерального амиотрофического склероза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, транзиторных ишемических атак или увеита;

применению соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения или профилактики боли, атеросклероза, связанной с возрастом дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вен сетчатки, ретинопатии недоношенных, глазного ишемического синдрома, географической атрофии, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, тепловых травм, жжения, гипертрофических рубцов, келоидных рубцов, гингивита с лихорадкой, цирроза или опухоли печени, регулирования костной массы, латерального амиотрофического склероза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, транзиторных ишемических атак или увеита;

соединению формулы (I) для лечения или профилактики боли, атеросклероза, связанной с возрастом дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вен сетчатки, ретинопатии недоношенных, глазного ишемического синдрома, географической атрофии, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, тепловых травм, жжения, гипертрофических рубцов, келоидных рубцов, гингивита с лихорадкой, цирроза или опухоли печени, регулирования костной массы, латерального амиотрофического склероза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, транзиторных ишемических атак или увеита; и

способу лечения или профилактики боли, атеросклероза, связанной с возрастом дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вен сетчатки, ретинопатии недоношенных, глазного ишемического синдрома, географической атрофии, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, тепловых травм, жжения, гипертрофических рубцов, келоидных рубцов, гингивита с лихорадкой, цирроза или опухоли печени, регулирования костной массы, латерального амиотрофического склероза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, транзиторных ишемических атак или увеита, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) нуждающемуся в этом пациенту.

Настоящее изобретение, в частности, относится к соединению формулы (I) для лечения или профилактики ишемии, реперфузионного повреждения, фиброза печени или фиброза почек, в частности, ишемии или реперфузионного повреждения.

Настоящее изобретение, в частности, относится к соединению формулы (I) для лечения или профилактики инфаркта миокарда.

Настоящее изобретение, в частности, также относится к соединению формулы (I) для лечения или профилактики возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вен сетчатки, ретинопатии недоношенных, глазного ишемического синдрома, географической атрофии или увеита.

Настоящее изобретение, в частности, также относится к соединению формулы (I) для лечения или профилактики амиотрофического латерального склероза или рассеянного склероза.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к соединению формулы (I), полученному способом по настоящему изобретению.

В другом воплощении настоящего изобретения предложены фармацевтическая композиция или лекарственное средство, содержащие соединение по настоящему изобретению и терапевтически инертный носитель, разбавитель или эксципиент, а также способ применения соединений настоящего изобретения для получения такой композиции и лекарственного средства. В одном примере соединение формулы (I) может быть приготовлено путем смешивания при комнатной температуре, соответствующем pH и при желаемой степени чистоты, с физиологически приемлемыми носителями, например, носителями, которые нетоксичны для реципиентов в используемых дозах и концентрациях, в галеновую форму введения. pH композиции зависит в основном от конкретного применения и концентрации соединения, но предпочтительно может варьироваться от примерно 3 до примерно 8. В одном примере соединение формулы (I) готовится в ацетатном буфере при pH 5. В другом воплощении соединение формулы (I) является стерильным. Соединение может храниться, например, в виде твердой или аморфной композиции, в виде лиофилизированного препарата или в виде водного раствора.

Композиции изготавливаются, дозируются и вводятся в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, рассматриваемые в данном контексте, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретное вскармливающее, подлежащее лечению, клиническое состояние конкретного пациента, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

Соединения по изобретению можно вводить любыми подходящими путями, в том числе перорально, местно (в том числе трансбуккально и подъязычно), ректально, вагинально, трансдермально, парентерально, подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутривенно, интратекально и эпидурально и интраназально, и, при желании для местного лечения, введение в очаг поражения. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутривенное или подкожное введение.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в любой удобной форме для введения, например, таблетки, порошки, капсулы, растворы, дисперсии, суспензии, сиропы, спреи, суппозитории, гели, эмульсии, пластыри и т.п. Такие композиции могут содержать обычные для фармацевтических препаратов компоненты, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, наполнители и другие активные агенты.

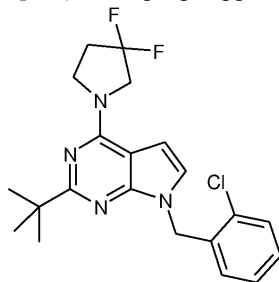
Типичный препарат готовят путем смешивания соединения по настоящему изобретению и носителя или эксципиента. Подходящие носители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Композиции могут также включать один или более буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активные вещества, смачивающие агенты, смазывающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, консерванты, антиоксиданты, кроющие агенты, глйданты, технологические добавки, красители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, разбавители и другие известные добавки для обеспечения элегантной презентации препарата (например, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или помощи в изготовлении фармацевтического продукта (например, лекарственного средства).

Настоящее изобретение далее иллюстрировано примерами, которые не являются ограничивающими.

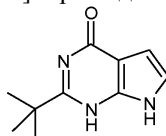
Примеры

Пример 1.

2-трет-Бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин



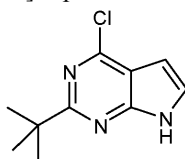
а) 2-трет-Бутил-1,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-он



К раствору этоксида натрия (210 мл, 563 ммоль; 21% в EtOH) в абсолютном EtOH (290 мл) добавили этил-2-циано-4,4-диэтоксипропионат (45 г, 281 ммоль) и 2,2-диметилпропионамидин (59 г, 256 ммоль) и нагревали до кипения в течение 12 ч. Смесь сконцентрировали, остаток разбавили водой (100 мл) и подкислили (pH 6-7) 2н. водным раствором HCl. Преципитат отфильтровали, высушили под вакуумом и растворили в EtOH (100 мл). H₂SO₄ (10 мл) добавили при 0°C и смесь нагревали до кипения в течение 2 ч. После охлаждения до 25°C раствор сделали щелочным (pH~8-9) с помощью NH₃ водн. Преципитат отфильтровали и высушили под вакуумом с получением 2-трет-бутил-1,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (18 г, 47%) в виде белого осадка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (m/e): 192 (M+H).

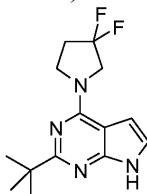
б) 2-трет-Бутил-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



Смесь 2-трет-бутил-1,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (2.5 г, 13 ммоль) и POCl₃ (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до 25°C добавили воду со льдом (40 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические слои промыли водой (4×50 мл) и соевым раствором (40 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии через флэш силикагель (50% EtOAc/гексан) с получением после эвапорации продукта, содержащего фракции соединения, указанного в заголовке (1.2 г, 44%), в виде светло-желтого осадка.

MS (m/e): 210.4 (M+H).

с) 2-трет-Бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



Раствор 2-трет-бутил-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1 г, 4.7 ммоль), 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (1.1 г, 7.18 ммоль) и DIPEA (3 мл, 14.1 ммоль) в EtOH (15 мл) перемешивали при 100°C в закрытой пробирке в течение 16 ч. Летучие компоненты удалили под вакуумом и остаток растворили в ДХМ (20 мл). Смесь промыли водой (2×10 мл), соевым раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и эвапорировали при пониженном давлении. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии через силикагель, элюируя 20% EtOAc/гексан с получением соединения, указанного в заголовке (1 г, 74%), в виде серо-белого осадка.

MS (m/e): 280.8 (M+H).

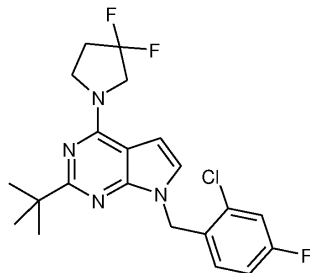
d) 2-трет-Бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин.

Раствор 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (50 мг, 0.17 ммоль), трет-бутоксид калия (31 мг, 0.268 ммоль) и 2-хлорбензилбромида (55 мг, 0.268 ммоль) в NMP (1 мл) нагревали при 150°C в течение 30 мин при воздействии микроволнового излучения. Реакционную смесь охладили до 25°C, разбавили EtOAc (15 мл), промыли водой (2×10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и эвапорировали при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ [Xterra-RP18, 10 мкм, 19×250 мм/ацетонитрил/10 mM, используя ацетат аммония в воде в качестве системы растворителей] с получением после эвапорации продукта, содержащего фракции соединения, указанного в заголовке (30 мг, 41%), в виде бесцветного вязкого осадка.

MS (m/e): 405 (M+H).

Пример 2.

2-трет-Бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин

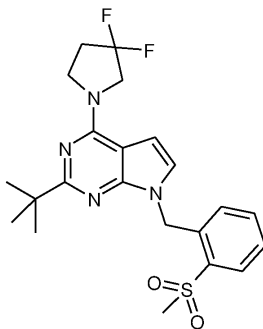


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 423 (M+H).

Пример 3.

2-трет-Бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин

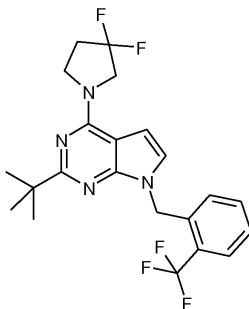


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 449 (M+H).

Пример 4.

2-трет-Бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[(2-(трифторметил)фенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин



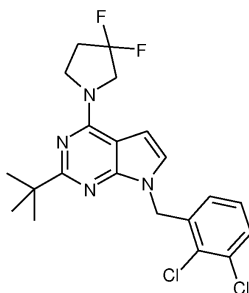
По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, по-

лучили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 439 (M+H).

Пример 5.

2-трет-Бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин

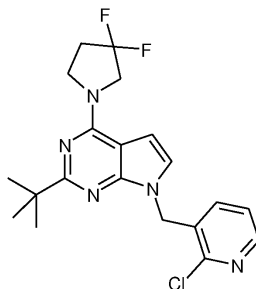


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 439 (M+H).

Пример 6.

2-трет-Бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин

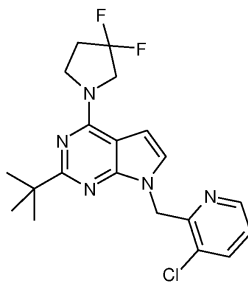


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 406 (M+H).

Пример 7.

2-трет-Бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин

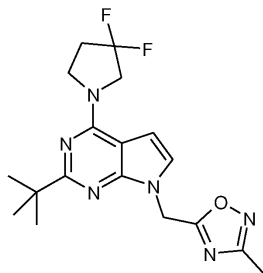


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 406 (M+H).

Пример 8.

5-[[2-трет-Бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол

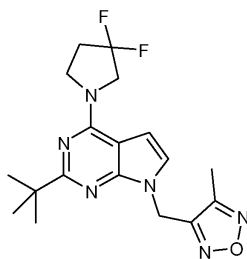


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 377 (M+H).

Пример 9.

3-[[2-трет-Бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол

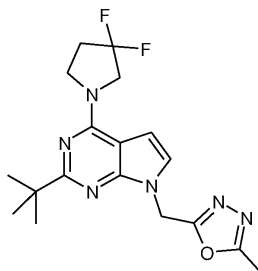


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 377 (M+H).

Пример 10.

2-[[2-трет-Бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол

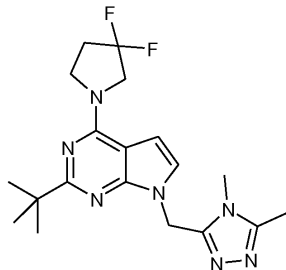


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 377 (M+H).

Пример 11.

2-трет-Бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[(4,5-диметил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин

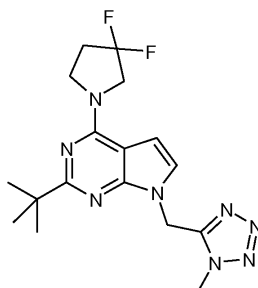


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 390 (M+H).

Пример 12.

2-трет-Бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин

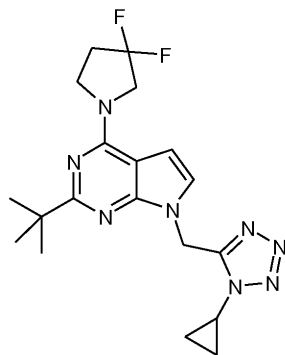


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 377 (M+H).

Пример 13.

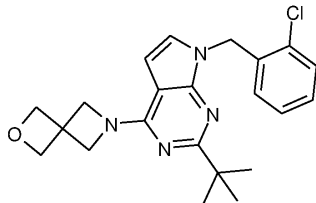
2-трет-Бутил-7-[(1-циклопропилтетразол-5-ил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин



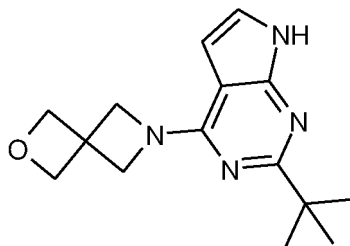
По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 403 (M+H).

Пример 14.
6-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



а) 2-трет-Бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



Раствор 2-трет-бутил-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1 г, 4.7 ммоль), 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептановой соли щавелевой кислоты (2 г, 7.18 ммоль) и DIPEA (3 мл, 14.1 ммоль) в EtOH (15 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. Летучие компоненты удалили под вакуумом и остаток растворили в ДХМ (20 мл). Органический слой промыли водой (2×10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали, и эвапорировали. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20% EtOAc/гексан с получением соединения, указанного в заголовке (750 мг, 57%), в виде белого осадка.

MS (m/e): 273 (M+H).

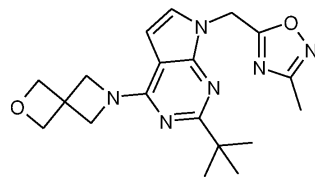
б) 6-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан.

Раствор 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (30 мг, 0.11 ммоль), NaNH (10 мг, 0.132 ммоль) и бромметил-2-хлор-бензола (30 мг, 0.143 ммоль) в ДМФ (5 мл) и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Добавили водный раствор NH₄Cl и сконцентрировали под вакуумом. Остаток растворили в воде (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенный органический слой промыли соевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и эвапорировали. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (14 мг, 32%) в виде серо-белого вязкого осадка.

MS (m/e): 397 (M+H).

Пример 15.

6-[2-трет-Бутил-7-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан

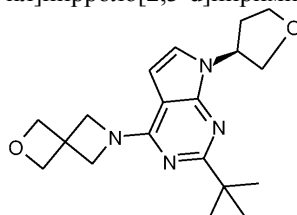


По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 369 (M+H).

Пример 16.

6-[2-трет-Бутил-7-[(3S)-оксолан-3-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



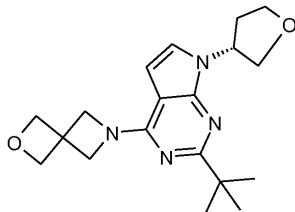
По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-

хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 343 (M+H).

Пример 17.

6-[2-трет-Бутил-7-[(3R)-оксолан-3-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан

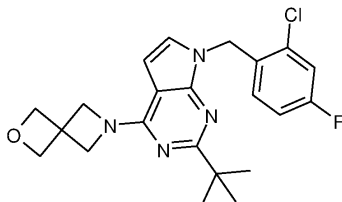


По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 343 (M+H).

Пример 18

6-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан

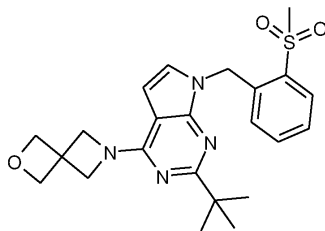


По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 415 (M+H).

Пример 19.

6-[2-трет-Бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан

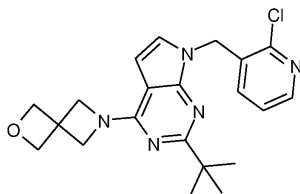


По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 441 (M+H).

Пример 20.

6-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



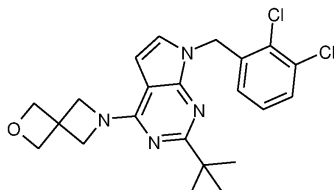
По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-

пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 398 (M+H).

Пример 21.

6-[2-трет-Бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан

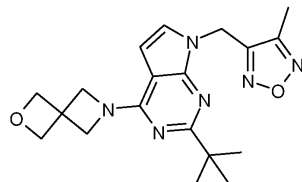


По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 430.8 (M+H).

Пример 22.

6-[2-трет-Бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан

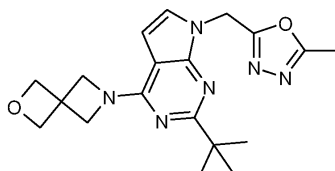


По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 369 (M+H).

Пример 23.

6-[2-трет-Бутил-7-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан

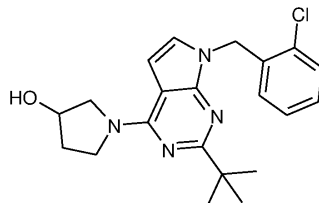


По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

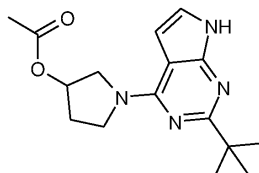
MS (m/e): 369.6 (M+H).

Пример 24.

1-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол



а) Уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-иловый эфир



По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (пример 1, стадия с), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина и уксусной кислоты пирролидин-3-илового эфира.

MS (*m/e*): 303 (*M*+*H*).

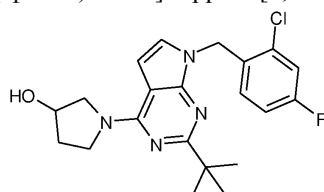
b) 1-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол.

К раствору уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (100 мг, 0.33 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) добавили NaN (60% в масле; 40 мг; 0.99 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. 1-бромметил-2-хлор-бензол (135.3 мг, 0.66 ммоль) добавили при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь погасили водным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промыли водой (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и эвапорировали. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ [Xterra-RP18, 10 мкм, 19×250 мм/ацетонитрил/10 mM, используя ацетат аммония в воде в качестве системы растворителей] с получением соединения, указанного в заголовке (60 мг, 46%), в виде бесцветного вязкого осадка.

MS (*m/e*): 385 (*M*+*H*).

Пример 25.

1-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

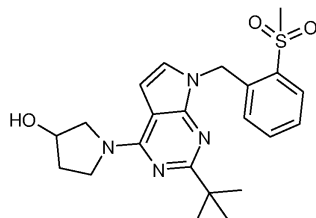


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (*m/e*): 403 (*M*+*H*).

Пример 26.

1-[2-трет-Бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

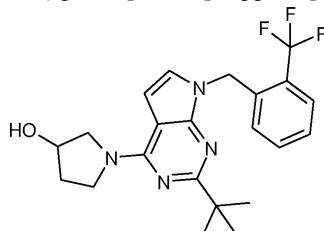


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (*m/e*): 429 (*M*+*H*).

Пример 27.

1-[2-трет-Бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

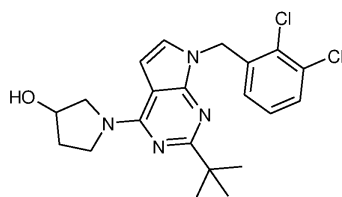


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (*m/e*): 419 (*M*+*H*).

Пример 28.

1-[2-трет-Бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

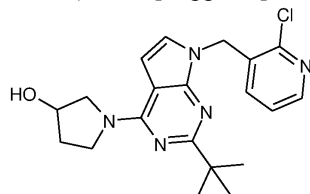


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 419 (M+H).

Пример 29.

1-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

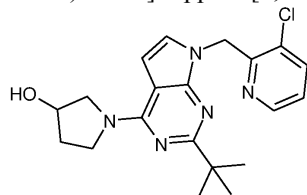


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 386 (M+H).

Пример 30.

1-[2-трет-Бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

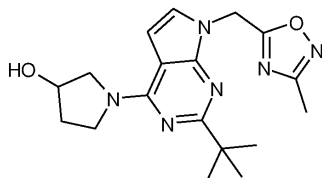


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 386 (M+H).

Пример 31.

1-[2-трет-Бутил-7-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

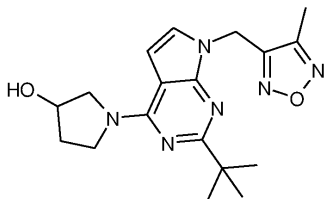


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 357 (M+H).

Пример 32.

1-[2-трет-Бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

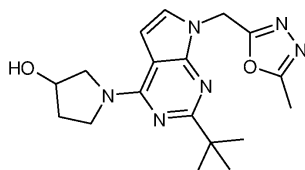


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 357 (M+H).

Пример 33.

1-[2-трет-Бутил-7-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

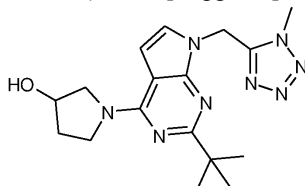


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 357 (M+H).

Пример 34.

1-[2-трет-Бутил-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

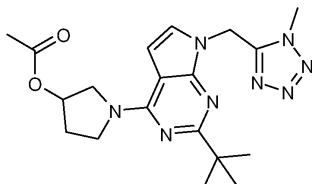


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 357 (M+H).

Пример 35.

[1-[2-трет-Бутил-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ил]ацетат

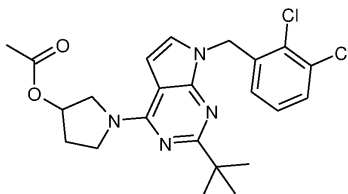


К раствору уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а) (50 мг, 0.16 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) добавили NaH (60% в масле; 10 мг; 0.192 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К этому раствору затем добавили 5-хлорметил-1-метил-1Н-тетразол (28 мг, 0.20 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь погасили водным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промыли водой (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и эвапорировали. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ [Xterra-RP18, 10 мкм, 19×250 мм/ацетонитрил/10 mM, используя ацетат аммония в воде в качестве системы растворителей] с получением соединения, указанного в заголовке (32 мг, 48%) в виде серо-белого осадка.

MS (m/e): 399.2 (M+H).

Пример 36.

[1-[2-трет-Бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ил]ацетат

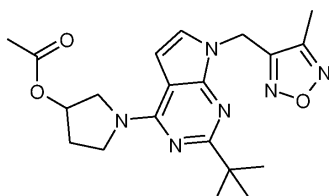


По аналогии со способом, описанным для синтеза [1-[2-трет-бутил-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ил]ацетата (пример 35), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира и 1-бромметил-2,3-дихлор-бензол.

MS (m/e): 460.8 (M+H).

Пример 37.

[1-[2-трет-Бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ил]ацетат

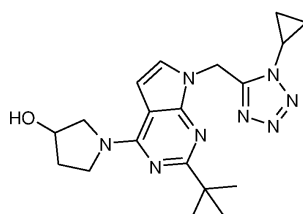


По аналогии со способом, описанным для синтеза [1-[2-трет-бутил-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ил]ацетата (пример 35), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира и 3-хлорметил-4-метил-фуразана.

MS (m/e): 399 (M+H).

Пример 38.

1-[2-трет-Бутил-7-[(1-циклопропилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

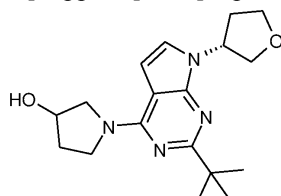


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 383 (M+H).

Пример 39.

1-[2-трет-Бутил-7-[(3R)-оксолан-3-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

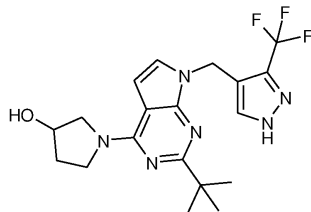


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 331.2 (M+H).

Пример 40.

1-[2-трет-Бутил-7-[[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

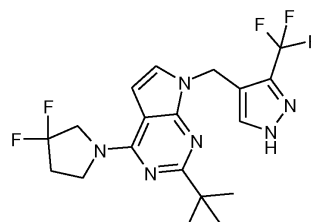


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты 1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 24, стадия а).

MS (m/e): 409.2 (M+H).

Пример 41.

2-трет-Бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин

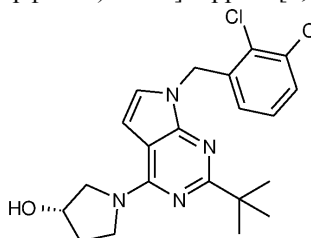


По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с).

MS (m/e): 428.8 (M+H).

Пример 42.

(3S)-1-[2-трет-Бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

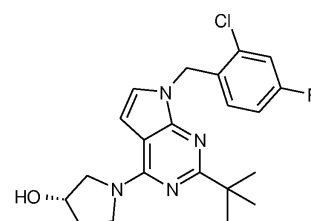


Препаративное ВЭЖХ разделение на колонке reprosil Chiral NR 1-[2-трет-бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 28) дало соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены.

MS (m/e): 419.1 (M+H).

Пример 43.

(3S)-1-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

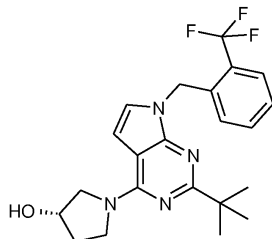


Препаративное ВЭЖХ разделение на колонке reprosil Chiral NR 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 25) дало соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветной пены.

MS (m/e): 403.1 (M+H).

Пример 44.

(3S)-1-[2-трет-Бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

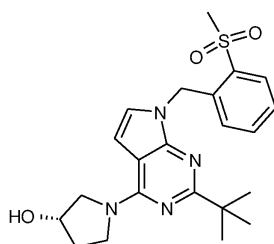


Препаративное ВЭЖХ разделение на колонке reprosil Chiral NR 1-[2-трет-бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 27) дало соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены.

MS (m/e): 419.2 (M+H).

Пример 45.

(3S)-1-[2-трет-Бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

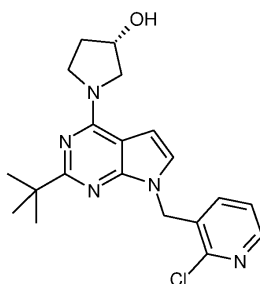


Препаративное ВЭЖХ разделение на колонке reprosil Chiral NR 1-[2-трет-бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 26) дало соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены.

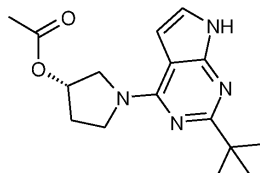
MS (m/e): 429.2 (M+H).

Пример 46.

(3S)-1-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол



а) Уксусной кислоты (S)-1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-иловый эфир



По аналогии со способом, описанным для синтеза 2-трет-бутил-4-(3,3-дифтор-пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 1, стадия с), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина и уксусной кислоты пирролидин-3-илового эфира.

MS (m/e): 303 (M+H).

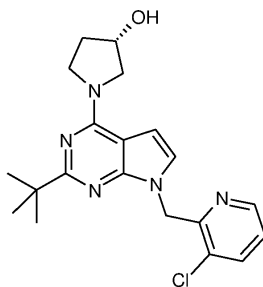
б) (3S)-1-[2-трет-Бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол.

По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты (S)-1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 46, стадия а).

MS (m/e): 386 (M+H).

Пример 47.

(3S)-1-[2-трет-Бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

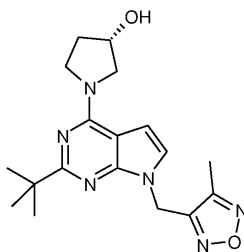


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты (S)-1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 46, стадия а).

MS (m/e): 386 (M+H).

Пример 48.

(3S)-1-[2-трет-Бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ол

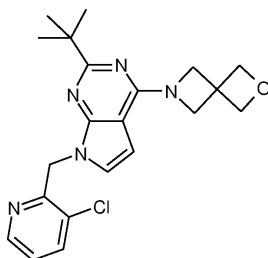


По аналогии со способом, описанным для синтеза 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола (пример 24), соединение, указанное в заголовке, получили из уксусной кислоты (S)-1-(2-трет-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-илового эфира (пример 46, стадия а).

MS (m/e): 357.2 (M+H).

Пример 49.

6-[2-трет-Бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан

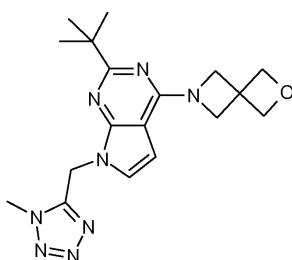


По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 398 (M+H).

Пример 50.

6-[2-трет-Бутил-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



По аналогии со способом, описанным для синтеза 6-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (пример 14), соединение, указанное в заголовке, получили из 2-трет-бутил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (пример 14, стадия а).

MS (m/e): 369 (M+H).

Пример 51.

Фармакологические тесты.

Следующие тесты проводились для определения активности соединений формулы (I).

Анализ связывания радиолиганда.

Аффинность соединений настоящего изобретения в отношении каннабиноидных рецепторов CB1 определяли с использованием рекомендуемого количества препаратов мембран (Perkin Elmer) клеток почек эмбриона человека (НЕК), экспрессирующих рецепторы человека CNR1 или CNR2 в сочетании с 1.5 или 2.6 нМ [³H]-CP-55,940 (Perkin Elmer) в качестве радиолиганда соответственно. Связывание проводили в связывающем буфере (50 мМ Tris, 5 мМ MgCl₂, 2.5 нМ ЭДТА и 0.5% (мас./об.) свободного от жирных кислот БСА, pH 7.4 для CB1 рецепторов и 50 мМ Tris, 5 мМ MgCl₂, 2.5 мМ ЭГТА и 0.1% (мас./об.) свободного от жирных кислот БСА, pH 7.4 для CB2 рецепторов) в общем объеме 0.2 мл в течение 1 ч при 30°C со встряхиванием. Реакцию остановили быстрой фильтрацией через микрофильтровальные планшеты, покрытые 0.5% полиэтиленимином (UniFilter GF/B фильтровальный планшет; Packard). Связавшуюся радиоактивность анализировали для Ki с использованием нелинейного регрессионного анализа (Activity Base, ID Business Solution, Limited), с определением K_d значений для [³H]-CP-55,940 из экспериментов по насыщению. Соединения формулы (I) показали прекрасную аффинность в отношении CB2 рецепторов с аффинностью ниже 10 мкМ, более конкретно, от 1 нМ до 3 мкМ и наиболее конкретно от 1 до 100 нМ.

цАМФ анализ.

Клетки CHO, экспрессирующие CB1 или CB2 рецепторы человека, засеяли за 17-24 ч до эксперимента в размере 50.000 клеток/лунку в черные 96-луночные планшеты с плоским прозрачным дном (Corning Costar #3904) в среде DMEM (Invitrogen No. 31331), поддержанной 1× HT, с 10% фетальной телячьей сывороткой и инкубировали при 5% CO₂ и 37°C в инкубаторе с контролем влажности. Среду роста заменили на бикарбонатный буфер Кребса-Рингера с 1 мМ IBMX и инкубировали при 30°C в течение 30 мин. Соединения добавили до конечного анализируемого объема 100 мкл и инкубировали в течение 30 мин при 30°C. Используя cAMP-Nano-TRF набор для детекции (Roche Diagnostics) анализ остановили добавлением 50 мкл лизирующего реагента (Tris, NaCl, 1.5% Triton X100, 2.5% NP40, 10% NaN₃) и 50 мкл раствора для детекции (20 мкМ mAb Alexa700-cAMP 1:1, и 48 мкМ Ruthenium-2-АНА-cAMP) и встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Разрешенный во времени перенос энергии измеряли с помощью TRF-ридера (Evotec Technologies GmbH), оснащенного ND:YAG лазером в качестве источника возбуждения. Планшет измеряли дважды при волне возбуждения при 355 нм и эмиссии с задержкой в 100 нс и промежутком 100 нс, общим временем экспозиции 10 с при 730 (ширина полосы 30 нм) или 645 нм (ширина полосы 75 нм), соответственно. FRET сигнал рассчитывался следующим образом: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645) с P = Ru730-B730/Ru645-B645, где T730 представляет собой тестируемую лунку, измеренную при 730 нм, T645 представляет собой тестируемую лунку, измеренную при 645 нм, B730 и B645 представляют собой контрольные буферы при 730 и 645 нм соответственно, содержание цАМФ определяли по функции стандартной кривой, охватывающей от 10 мкМ до 0.13 нМ cАМФ.

Значения EC₅₀ определяли с использованием анализа Activity Base (ID Business Solution, Limited). Значения EC₅₀ для широкого диапазона агонистов каннабиноида согласно данному анализу согласовывались со значениями, опубликованными в научной литературе. Соединения по настоящему изобретению являются агонистами рецепторов CB2 со значением EC₅₀ ниже 1 мкМ и по меньшей мере 10-кратной селективностью по отношению к CB1 в соответствующем анализе. Конкретные соединения изобретения являются агонистами рецепторов CB2 со значением EC₅₀ ниже 0,05 мкМ и по меньшей мере 500-кратной селективностью по отношению к CB1 в соответствующем анализе.

Например, следующие соединения показали следующие значения EC_{50} человека в функциональном цАМФ анализе, описанном выше:

Пример	EC50:CB2	Ec50:CB1	Пример	EC50:CB2	Ec50:CB1
1	0.0101	>10	26	0.0168	>10
2	0.0265	>10	27	0.0069	>10
3	0.0116	>10	28	0.014	>10
4	0.0074	>10	29	0.0036	>10
5	0.0125	>10	30	0.0084	>10
6	0.012	>10	31	0.3157	>10
7	0.0042	>10	32	0.0189	>10
8	0.0496	>10	33	0.3498	>10
9	0.0095	>10	34	0.1344	>10
10	0.0296	>10	35	0.2775	>10
11	0.0308	>10	36	0.0853	>10
12	0.014	>10	37	0.0887	>10
13	0.023	>10	38	0.1727	>10
14	0.0153	>10	39	0.035	>10
15	0.7473	>10	40	0.0356	>10
16	0.0787	>10	41	0.0135	1.8447
17	0.0618	>10	42	0.0035	>10
18	0.0425	>10	43	0.0063	>10
19	0.0146	>10	44	0.0033	>10
20	0.0242	>10	45	0.0042	>10
21	0.0914	>10	46	0.0051	>10
22	0.0484	>10	47	0.0058	>10
23	0.4682	>10	48	0.0085	>10
24	0.4114	>10	49	0.0107	0.3068
25	0.0102	0.8953	50	0.5313	>10

Пример А.

Покрываемые оболочкой таблетки, содержащие следующие ингредиенты могут быть изготовлены обычным способом:

Ингредиенты	На таблетку	
Ядро:		
Соединение формулы (I)	10.0 мг	200.0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	23.5 мг	43.5 мг
Гидратированная лактоза	60.0 мг	70.0 мг
Повидон К30	12.5 мг	15.0 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	12.5 мг	17.0 мг
Стеарат магния	1.5 мг	4.5 мг
(Вес ядра)	120.0 мг	350.0 мг
Оболочка:		
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3.5 мг	7.0 мг
Полиэтиленгликоль 6000	0.8 мг	1.6 мг
Тальк	1.3 мг	2.6 мг
Оксид железа (желтый)	0.8 мг	1.6 мг
Диоксид титана	0.8 мг	1.6 мг

Активный ингредиент просеивают и смешивают с микрокристаллической целлюлозой и смесь гранулируют с раствором поливинилпирролидона в воде. Затем гранулят смешивают с карбоксиметилкрах-

малом натрия и стеаратом магния и прессуют с получением ядер массой 120 или 350 мг соответственно. Ядра лакируют с помощью водного раствора/суспензии упомянутого выше пленочной оболочки.

Пример В.

Капсулы, содержащие следующие ингредиенты, могут быть изготовлены обычным способом:

Ингредиенты	На капсулу
Соединение формулы (I)	25.0 мг
Лактоза	150.0 мг
Кукурузный крахмал	20.0 мг
Тальк	5.0 мг

Компоненты просеивают и смешивают и ими наполняют капсулы размера 2.

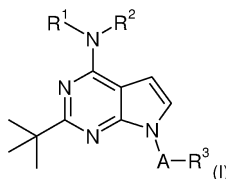
Пример С. Растворы для инъекций могут обладать следующим составом:

Соединение формулы (I)	3.0 мг
Полиэтиленгликоль 400	150.0 мг
Уксусная кислота	до pH 5.0
Вода для инъекционных растворов	до 1.0 мл

Активный ингредиент растворили в смеси полиэтиленгликоля 400 и воды для инъекций (часть). pH довели до 5,0 посредством добавления уксусной кислоты. Объем довели до 1,0 мл посредством добавления остаточного количества воды. Раствор отфильтровали, разлили в пузырьки с помощью соответствующего оборудования и стерилизовали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где А представляет собой CH₂ или отсутствует;

R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный пирролидинил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил, где замещенный пирролидинил представляет собой пирролидинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксильной и C₁-C₄-алкилкарбонильной; и

R³ представляет собой галофенил, C₁-C₄-алкилсульфонилфенил, гало-C₁-C₄-алкилфенил, галопиридинил, C₁-C₄-алкилоксидазолил, C₁-C₄-алкилтриазолил, C₁-C₄-алкилтетразолил, оксоланил, C₃-C₆-циклоалкилтетразолил или гало-C₁-C₄-алкил-1Н-пиразолил, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где А представляет собой CH₂.

3. Соединение по п.1 или 2, где R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный пирролидинил, где замещенный пирролидинил представляет собой пирролидинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и гидроксильной.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный пирролидинил, где замещенный пирролидинил представляет собой пирролидинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора и гидроксильной.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют дифторпирролидинил или гидроксипирролидинил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R³ представляет собой галофенил, гало-C₁-C₄-алкилфенил, C₁-C₄-алкилсульфонилфенил, галопиридинил или C₁-C₄-алкилоксидазолил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R³ представляет собой дихлорфенил, хлорфторфенил, трифторметилфенил, метилсульфонилфенил, хлорпиридинил или метилоксидазолил.

8. Соединение по любому из пп.1-7, выбранное из

2-трет-бутил-7-[(2-хлорфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина;

2-трет-бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина;

2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

[illegible]

- 1-[2-трет-бутил-7-[(3R)-оксолан-3-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 1-[2-трет-бутил-7-[[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидина;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 6-[2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 6-[2-трет-бутил-7-[(1-метилтетразол-5-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана.
 9. Соединение по любому из пп.1-8, выбранное из
 2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидина;
 2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидина;
 3-[[2-трет-бутил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазола;
 1-[2-трет-бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 1-[2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2,3-дихлорфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола;
 (3S)-1-[2-трет-бутил-7-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пирролидин-3-ола.
 10. Применение соединения по любому из пп.1-9 в качестве терапевтически активного вещества, представляющего собой агонист каннабиноидных рецепторов 2 типа (CB2).
 11. Фармацевтическая композиция, модулирующая активность CB2 рецепторов, содержащая соединение по любому из пп.1-9 и терапевтически инертный носитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2