

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 632**

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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2014** **PCT/EP2014/058648**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014** **WO14177527**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2014** **E 14720136 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017** **EP 2991988**

54 Título: **Derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina como agonistas del receptor CB2**

30 Prioridad:

02.05.2013 EP 13166296

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.10.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

GRETHER, UWE;
KIMBARA, ATSUSHI;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
ROEVER, STEPHAN;
ROGERS-EVANS, MARK y
SCHULZ-GASCH, TANJA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 635 632 T3

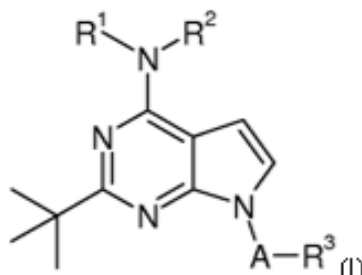
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina como agonistas del receptor CB2

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

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



- 10 en la que
- A es CH₂ o está ausente;
- 15 R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo o pirrolidinilo sustituido, en los que pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilcarbonilo; y
- 20 R³ es halofenilo, alquilsulfonilfenilo, haloalquilfenilo, halopiridinilo, alquiloxadiazolilo, alquiltriazolilo, alquiltetrazolilo, oxolanilo, cicloalquiltetrazolilo o haloalquil-1H-pirazolilo;
- o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 El compuesto de fórmula (I) es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de, por ejemplo, dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto,
- 30 nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.
- 35 El compuesto de fórmula (I) es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana o uveítis.

Los receptores canabinoides son una clase de receptores de membrana celular que pertenecen 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, complejo amigdalino, cerebelo, hipocampo) y en menor cantidad en la periferia. El CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa mayoritariamente de forma periférica, en células del sistema inmunitario, tales como macrófagos y linfocitos T (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), y en el aparato digestivo (Wright, K. L. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70). El receptor CB2 también se distribuye ampliamente en el cerebro, donde se encuentra principalmente en la microglía y no en las neuronas (Cabral, G. A. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51).

El interés por los agonistas del receptor CB2 ha aumentado constantemente durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente/año) debido al hecho de que varios de los compuestos anteriores han demostrado que tienen efectos beneficiosos en modelos preclínicos para una serie de enfermedades humanas, incluyendo dolor crónico (Beltramo, M. Mini Rev Med Chem 2009, 9(1), 11-25), aterosclerosis (Mach, F. *et al.* J Neuroendocrinol 2008, 20 Suppl 1, 53-7), regulación de la masa ósea (Bab, I. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2), 182-8), neuroinflamación (Cabral, G. A. *et al.* J Leukoc Biol 2005, 78(6), 1192-7), lesión por isquemia/reperfusión (Pacher, P. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62), fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. *et al.* Arthritis Rheum 2009, 60(4),

1129-36; Garcia-Gonzalez, E. *et al.* Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6), fibrosis hepática (Julien, B. *et al.* Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. *et al.* J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83).

La lesión por isquemia/reperfusión (I/R) es la principal causa de daño tisular que se produce en afecciones tales como apoplejía, infarto de miocardio, intervenciones vasculares o con circulación extracorporea, y trasplante de órganos, así como un mecanismo importante de daño orgánico específico que complica el desarrollo del choque circulatorio de diversas etiologías. Todas estas afecciones se caracterizan por una interrupción del riego sanguíneo normal que da como resultado una oxigenación tisular insuficiente. La reoxigenación, por ejemplo, la reperfusión, es el tratamiento definitivo para restablecer la oxigenación tisular normal. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre crea una afección en la que el restablecimiento de la circulación da como resultado un daño tisular adicional. El daño de la lesión de reperfusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, llevados al área por la sangre recién regresada, liberan una serie de factores inflamatorios tales como interleucinas, así como radicales libres en respuesta al daño tisular. El torrente sanguíneo restablecido reintroduce oxígeno en las células que daña las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática.

El preacondicionamiento isquémico remoto (RIPC) representa una estrategia para aprovechar las capacidades de protección endógena del cuerpo frente a la lesión causada por isquemia y reperfusión. Describe el intrigante fenómeno en el que la reperfusión e isquemia transitoria no mortal de un órgano o tejido confiere resistencia a un episodio posterior de lesión por isquemia/reperfusión "mortal" en un órgano o tejido remoto. El mecanismo real a través del que la reperfusión e isquemia transitoria de un órgano o tejido confiere protección se desconoce actualmente, aunque se han propuesto varias hipótesis.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (tal como adenosina, bradicinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, angiotensina I o algún otro factor humoral aún no identificado) generada en el órgano o tejido remoto se incorpora en el torrente circulatorio y activa su receptor respectivo en el tejido diana y, recluta de este modo las diversas vías intracelulares de cardioprotección implicadas en el preacondicionamiento isquémico.

Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular CB2, podrían estar implicados en el preacondicionamiento y contribuir a prevenir la lesión por reperfusión mediante regulación por disminución de la respuesta inflamatoria (Pacher, P. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62). Específicamente, los recientes estudios que usan agonistas de fuentes de CB2 demostraron la eficacia de este concepto para reducir la lesión I/R en el corazón (Defer, N. *et al.* Faseb J 2009, 23(7), 2120-30), el cerebro (Zhang, M. *et al.* J Cereb Blood Flow Metab 2007, 27(7), 1387-96), el hígado (Batkai, S. *et al.* Faseb J 2007, 21(8), 1788-800) y el riñón (Feizi, A. *et al.* Exp Toxicol Pathol 2008, 60(4-5), 405-10).

Por otra parte, en los últimos años, un creciente conjunto de literatura indica que CB2 también puede ser de interés en un contexto subcrónico y crónico. La regulación por incremento específica de CB1 y CB2 ha demostrado que está asociada en modelos animales de enfermedades crónicas asociadas con fibrosis (Garcia-Gonzalez, E. *et al.* Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. *et al.* Liver Int 2009, 29(5), 678-85) con una expresión relevante de CB2 en los miofibroblastos, las células responsables de la evolución de la fibrosis.

De hecho, la activación del receptor CB2 por un agonista de CB2 selectivo ha demostrado que ejerce un efecto antifibrótico en la esclerodermia difusa (Garcia-Gonzalez, E. *et al.* Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6) y el receptor CB2 ha surgido como una diana crítica en la fibrosis dérmica experimental (Akhmetshina, A. *et al.* Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36) y en fisiopatología hepática, incluyendo fibrogénesis asociada con enfermedades hepáticas crónicas (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).

Se puede encontrar información de referencia en los documentos WO 2008/141239 y WO 2004/058767.

Los compuestos de la invención se unen a y modulan el receptor CB2 y tienen actividad del receptor CB1 más baja.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, particularmente 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. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal y cadena ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros, los heptilos isómeros y los octilos isómeros, particularmente metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Un ejemplo particular de alquilo es metilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y particularmente un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un ejemplo particular de "cicloalquilo" es ciclopropilo.

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquilo-O- en el que el término "alquilo" tiene la significación previamente dada, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Un "alcoxi" particular es metoxi.

Los términos “halógeno” o “halo”, solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y particularmente flúor, cloro o bromo, más particularmente flúor y cloro. El término “halo”, en combinación con otro grupo, denota la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, particularmente sustituido con de uno a cinco halógenos, particularmente de uno a cuatro halógenos, es decir, uno, dos o tres o cuatro halógenos. Los “halógenos” particulares son flúor y cloro. En la definición de R^1 y R^2 , flúor es un halógeno particular.

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

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

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

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

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

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente indeseables o de otro modo. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, particularmente 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, N-acetilcisteína. Además, estas sales se pueden preparar a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina. El compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de iones dipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferentes de compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

“Ésteres farmacéuticamente aceptables” quiere decir que el compuesto de fórmula general (I) se puede derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloioximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que pueda producir el compuesto original de fórmula general (I) *in vivo*, está dentro del alcance de la presente invención.

Si uno de los compuestos de fórmula (I) o materiales de partida contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3.^o Ed., 1999, Wiley, New York) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden eliminar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar descritos en la literatura. Los ejemplos de grupos protectores son terc-butoxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetilcarbamato (Fmoc), 2-trimetilsililetilcarbamato (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

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

El término “átomo de carbono asimétrico” quiere decir un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con el convenio de Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración “R” o “S”.

La invención se refiere en particular a:

Un compuesto de fórmula (I), en la que A es CH₂;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidinilo sustituido, en los que pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidinilo sustituido, en los que pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor e hidroxilo.

5 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman difluoropirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo;

10 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman difluoropirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, hidroxipirrolidinilo o metilcarboniloxipirrolidinilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 es halofenilo, haloalquilfenilo, alquilsulfonilfenilo, halopiridinilo o alquiloxadiazolilo;

15 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 es diclorofenilo, clorofluorofenilo, trifluorometilfenilo, metilsulfonilfenilo, cloropiridinilo o metiloxadiazolilo; y

20 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 es clorofenilo, diclorofenilo, clorofluorofenilo, metilsulfonilfenilo, trifluorometilfenilo, cloropiridinilo, metiloxadiazolilo, dimetiltriazolilo, metiltetrazolilo, ciclopropiltetrazolilo, oxolanilo o trifluorometil-1H-pirazolilo.

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

25 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;

2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;

2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;

30 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;

2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;

35 2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;

2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;

5-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;

40 3-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;

2-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol;

45 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;

2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;

2-terc-butil-7-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;

50 6-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

6-[2-terc-butil-7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

55 6-[2-terc-butil-7-[(3S)-oxolan-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

6-[2-terc-butil-7-[(3R)-oxolan-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

6-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

60 6-[2-terc-butil-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

6-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

6-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

65 6-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

6-[2-terc-butil-7-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo];

acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo];

acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo];

1-[2-terc-butil-7-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(3R)-oxolan-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

6-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano; y

6-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

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

2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;

2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;

3-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;

1-[2-terc-butil-7-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol; y

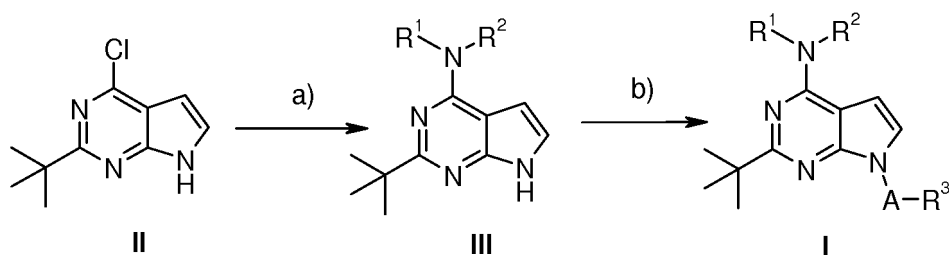
(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol.

La síntesis del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, se puede lograr de acuerdo con los siguientes esquemas.

A menos que se indique de otro modo, A y R¹ a R³ tienen el significado como se define anteriormente.

Se puede llevar a cabo la preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el siguiente esquema. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes se conocen por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada anteriormente en el presente documento a menos que se indique lo contrario. Con más detalle, los compuestos de fórmula I se pueden fabricar mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales se conocen por un experto en la técnica. También, para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a las reacciones descritas, véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2.^o Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Parece conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un intervalo de temperaturas entre -78 °C y reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0,5 h a varios días normalmente será suficiente para dar los compuestos e intermedios descritos. La secuencia de reacción no se limita a la que se muestra en los esquemas; sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, se puede alterar libremente la secuencia de etapas de reacción. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, mediante procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 1



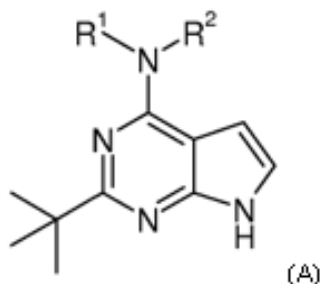
a) 2-terc-butil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina II está comercialmente disponible y se puede hacer reaccionar convenientemente con una amina (comercialmente disponible o conocida en la técnica) en presencia o ausencia de una base para proporcionar el intermedio III.

b) El intermedio III se puede hacer reaccionar convenientemente con un electrófilo (comercialmente disponible o

conocido en la técnica) en presencia o ausencia de una base para dar el compuesto (I) del título.

Cualquier grupo protector usado en la secuencia se puede escindir posteriormente a la etapa a) o bien b).

- 5 De esta manera, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (A)



- 10 en presencia de $X-A-R^3$, en la que X es un grupo saliente y en la que A y R^1 a R^3 son como se define anteriormente.

En el procedimiento de la invención, los grupos salientes adecuados son, por ejemplo, cloro o bromo.

- 15 El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en presencia de una base. Los ejemplos de bases adecuadas son NaH o KOtBu.

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo, por ejemplo, en NMP (*N*-metil-2-pirrolidona), DMF (dimetilformamida) o THF (tetrahidrofurano).

- 20 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) cuando se fabrica de acuerdo con el procedimiento anterior.

La invención también se refiere en particular a:

- 25 El uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

- 35 El uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

- 45 Un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis; y un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria

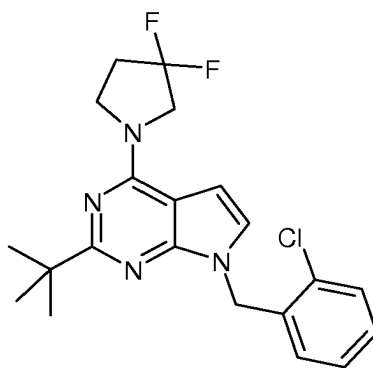
- intestinal, lesión por isquemia-reperusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un paciente que lo necesita.
- La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de isquemia, lesión por reperusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular, lesión por reperusión o isquemia.
- La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de infarto de miocardio.
- La invención se refiere adicionalmente en particular a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica o uveítis.
- La invención se refiere adicionalmente en particular a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.
- La invención se dirige adicionalmente a un compuesto de fórmula (I), cuando se fabrica de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con la invención.
- Otro modo de realización de la invención proporciona una composición farmacéutica o medicamento que contiene un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como un procedimiento de uso de los compuestos de la invención para preparar dicha composición y medicamento. En un ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede formular mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía dondequiera desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es estéril. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.
- Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera consistente con la buena práctica médica. Los factores que se deben considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta de administración y otros factores conocidos por los médicos.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, incluyendo 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 tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal o subcutánea.
- Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de carga y agentes activos adicionales.
- Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica 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 estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

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

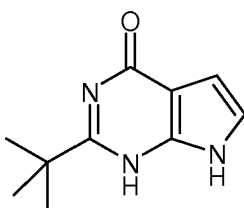
Ejemplos

5 Ejemplo 1

2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina

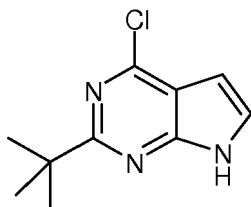


10 a) 2-terc-butil-1,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona



15 A una solución de etóxido de sodio (210 ml, 563 mmol; EtOH al 21 %) en EtOH absoluto (290 ml) se añadieron 2-ciano-4,4-dietoxibutanoato de etilo (45 g, 281 mmol) y 2,2-dimetil-propionamidina (59 g, 256 mmol) y se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se acidificó (pH 6-7) con solución acuosa de HCl 2 N. El precipitado se filtró, secó al vacío y disolvió en EtOH (100 ml). Se añadió H₂SO₄ (10 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a 25 °C la solución se basificó (pH~8-9) con NH₃ ac. El precipitado se filtró y secó al vacío para dar 2-terc-butil-1,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (18 g, 47 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/e): 192 (M+H).

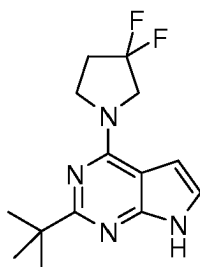
20 b) 2-terc-butil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



25 Una mezcla de 2-terc-butil-1,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (2,5 g, 13 mmol) y POCl₃ (10 ml) se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a 25 °C, se añadió agua helada (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 50 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc al 50 %) para dar, después de la evaporación del producto que contiene las fracciones, el compuesto del título (1,2 g, 44 %) como un sólido amarillo claro. EM (m/e): 210,4 (M+H).

30 c) 2-terc-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

35



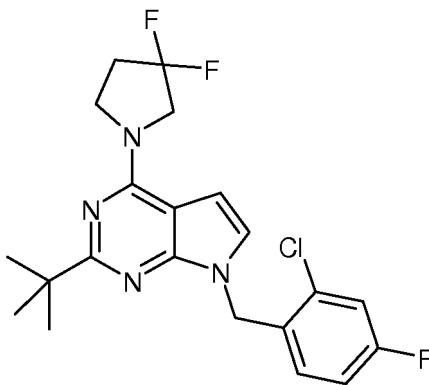
Una solución de 2-terc-butil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 4,7 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoro-pirrolidina (1,1 g, 7,18 mmol) y DIPEA (3 ml, 14,1 mmol) en EtOH (15 ml) se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 16 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con hexano/EtOAc al 20 % para dar el compuesto del título (1 g, 74 %) como un sólido blanquecino. EM (m/e): 280,8 (M+H).

d) 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina

Una solución de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (50 mg, 0,17 mmol), terc-butoxido de potasio (31 mg, 0,268 mmol) y bromuro de 2-clorobencilo (55 mg, 0,268 mmol) en NMP (1 ml) se calentó a 150 °C durante 30 min bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [Xterra-RP18, 10 µ, 19 x 250 mm/acetronitrilo/10 mM usando acetato de amonio en agua como sistema disolvente] para dar, después de la evaporación del producto que contiene las fracciones, el compuesto del título (30 mg, 41 %) como un sólido incoloro pegajoso. EM (m/e): 405 (M+H).

Ejemplo 2

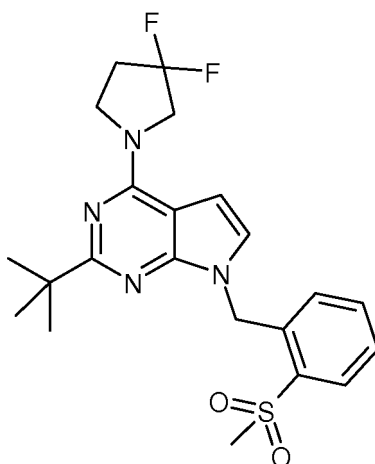
2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 423 (M+H).

Ejemplo 3

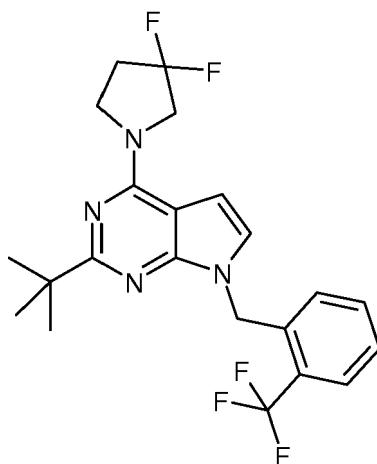
2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 449 (M+H).

Ejemplo 4

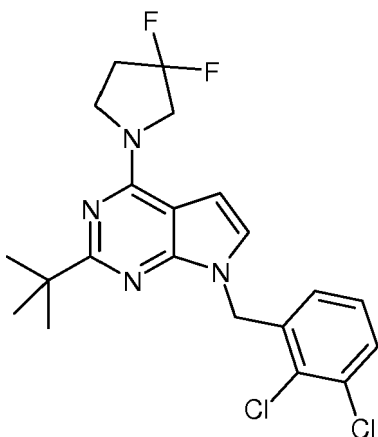
2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 439 (M+H).

Ejemplo 5

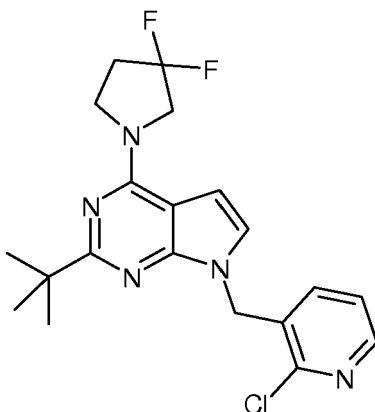
2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 439 (M+H).

Ejemplo 6

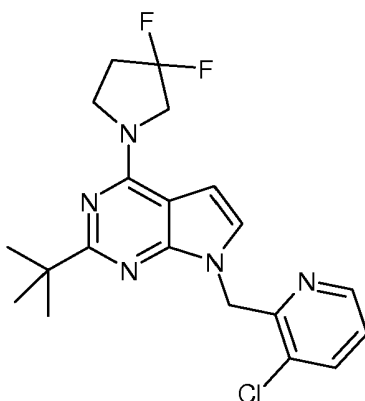
2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 406 (M+H).

Ejemplo 7

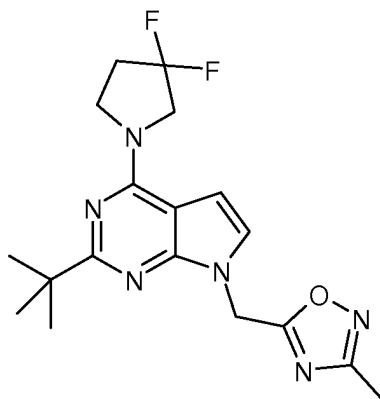
2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 406 (M+H).

5 Ejemplo 8

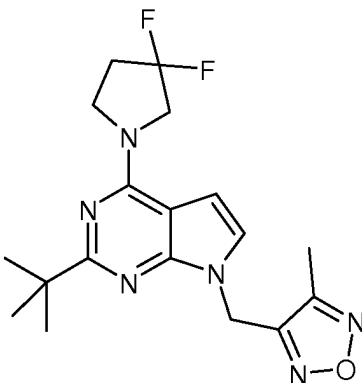
5-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol



10 Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 377 (M+H).

15 Ejemplo 9

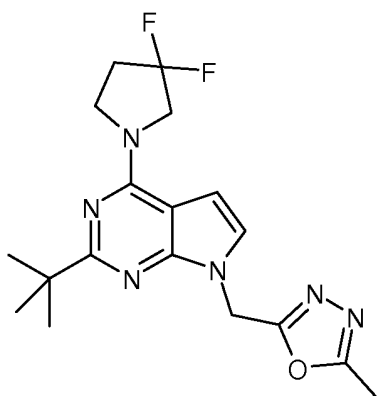
3-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol



20 Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 377 (M+H).

25 Ejemplo 10

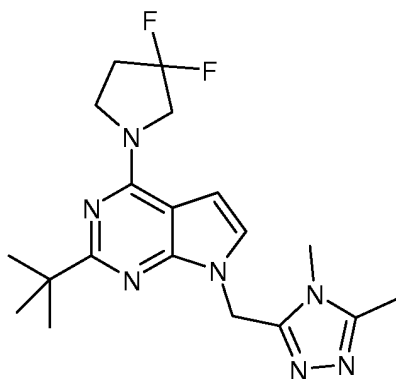
2-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 377 (M+H).

Ejemplo 11

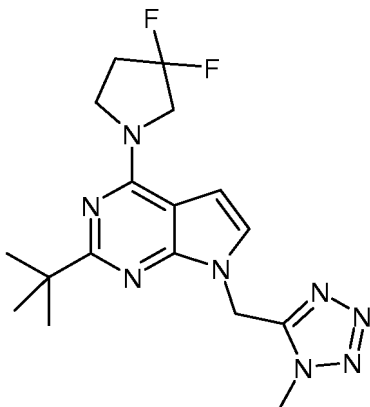
2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina



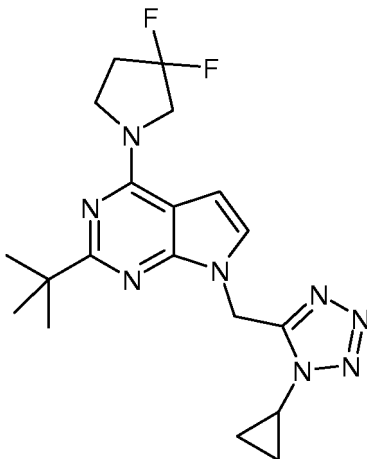
Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 390 (M+H).

Ejemplo 12

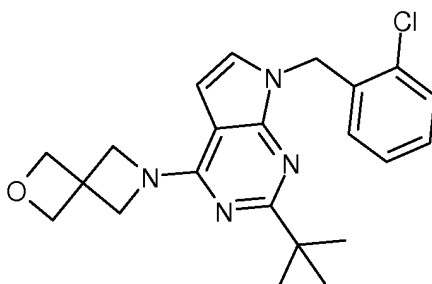
2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina



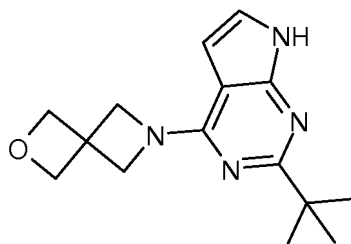
Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 377 (M+H).

Ejemplo 13**2-terc-butil-7-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina**

Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 403 (M+H).

Ejemplo 14**6-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano**

a) 2-terc-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Una solución de 2-terc-butil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g; 4,7 mmol), sal de oxalato de 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano (2 g, 7,18 mmol) y DIPEA (3 ml, 14,1 mmol) en EtOH (15 ml) se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con hexano/EtOAc al 20 % para dar el compuesto del título (750 mg, 57 %) como un sólido blanco. EM (m/e): 273 (M+H).

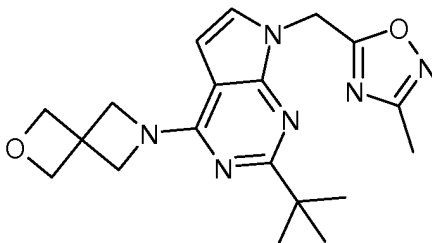
b) 6-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano

A una solución de 2-terc-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 mg, 0,11 mmol), NaH (10 mg, 0,132 mmol) y bromometil-2-cloro-benceno (30 mg, 0,143 mmol) en DMF (5 ml) y agitada a 25 °C durante 12 h se añadió una solución ac. de NH₄Cl y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y

se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (14 mg, 32 %) como un sólido blanquecino pegajoso. EM (m/e): 397 (M+H).

5 Ejemplo 15

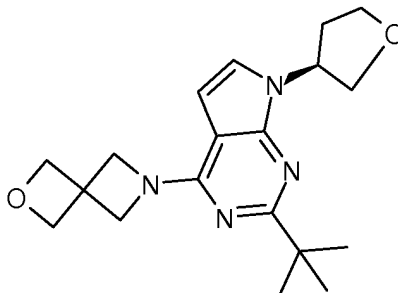
6-[2-terc-butil-7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 369 (M+H).

15 Ejemplo 16

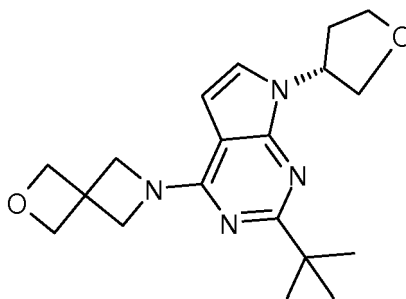
6-[2-terc-butil-7-[(3S)-oxolan-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 343 (M+H).

25 Ejemplo 17

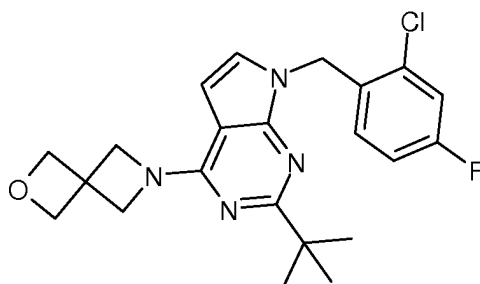
6-[2-terc-butil-7-[(3R)-oxolan-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 343 (M+H).

35 Ejemplo 18

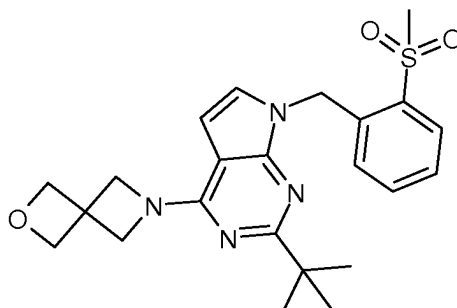
6-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 415 (M+H).

Ejemplo 19

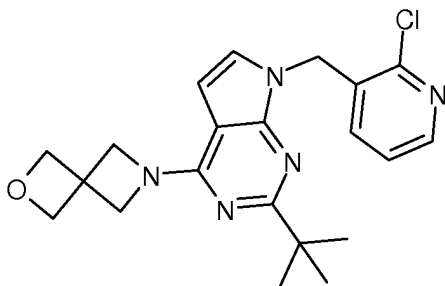
6-[2-tert-butyl-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 441 (M+H).

Ejemplo 20

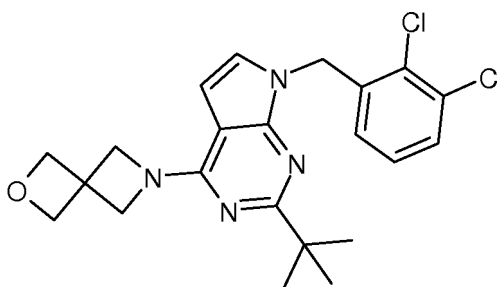
6-[2-tert-butyl-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 398 (M+H).

Ejemplo 21

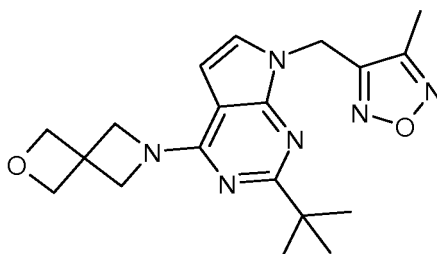
6-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-tert-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-tert-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 430,8 (M+H).

Ejemplo 22

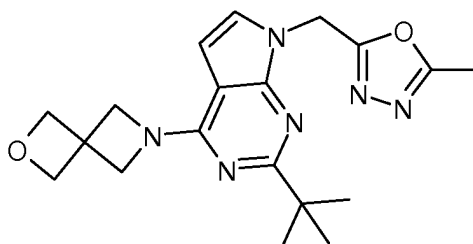
6-[2-tert-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-tert-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-tert-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 369 (M+H).

Ejemplo 23

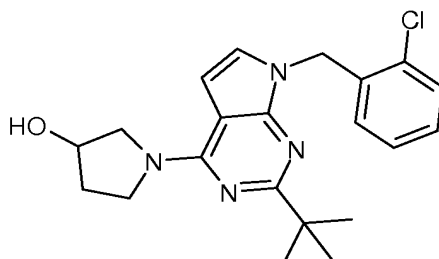
6-[2-tert-butil-7-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



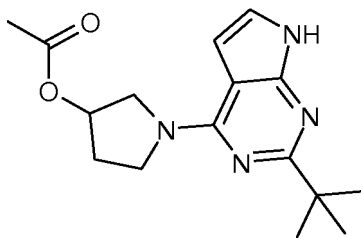
Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-tert-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-tert-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 369,6 (M+H).

Ejemplo 24

1-[2-tert-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



a) Éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético



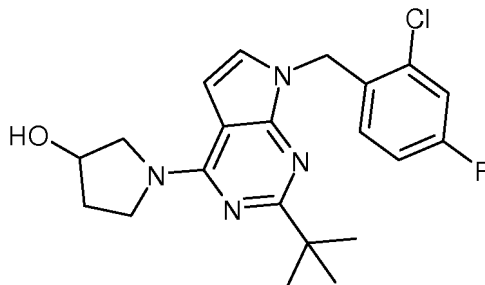
Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y éster pirrolidin-3-ílico del ácido acético. EM (m/e): 303 (M+H).

b) 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol

A una solución de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (100 mg, 0,33 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió NaH (60 % en aceite; 40 mg; 0,99 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió 1-bromometil-2-cloro-benceno (135,3 mg, 0,66 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se desactivó con solución acuosa de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [Xterra-RP18, 10 µ, 19 x 250 mm/acetronitrilo/10 mM usando acetato de amonio en agua como sistema disolvente] para dar el compuesto del título (60 mg, 46 %) como un sólido incoloro pegajoso. EM (m/e): 385 (M+H).

Ejemplo 25

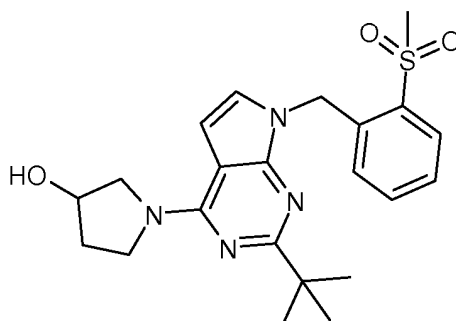
1-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 403 (M+H).

Ejemplo 26

1-[2-terc-butil-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol

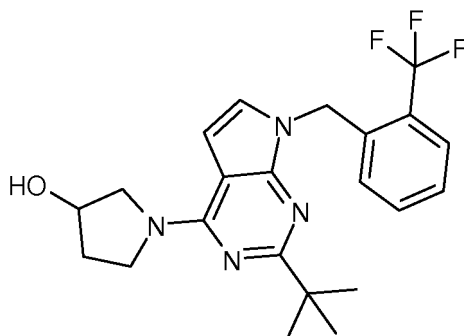


Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 429 (M+H).

Ejemplo 27

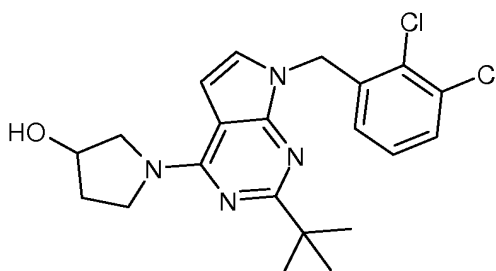
1-[2-terc-butil-7-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 419 (M+H).

Ejemplo 28

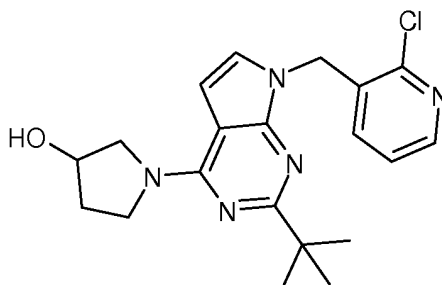
1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 419 (M+H).

Ejemplo 29

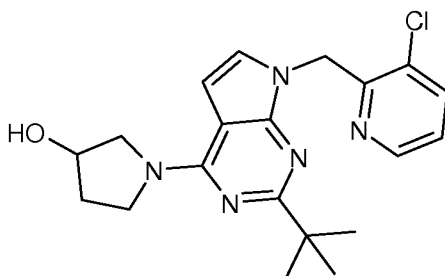
1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 386 (M+H).

Ejemplo 30

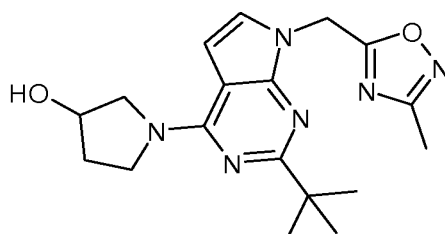
1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-tert-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-tert-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 386 (M+H).

Ejemplo 31

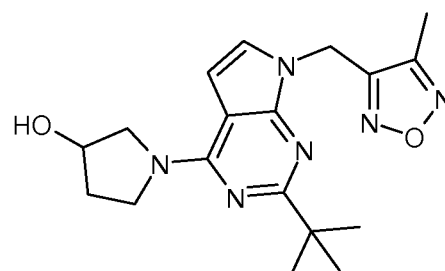
1-[2-tert-butil-7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-tert-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-tert-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 357 (M+H).

Ejemplo 32

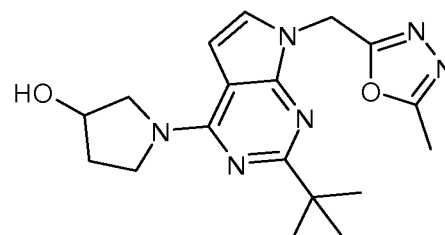
1-[2-tert-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-tert-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-tert-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 357 (M+H).

Ejemplo 33

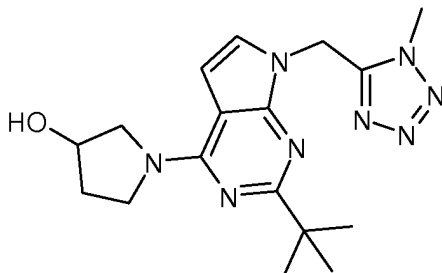
1-[2-tert-butil-7-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 357 (M+H).

5 Ejemplo 34

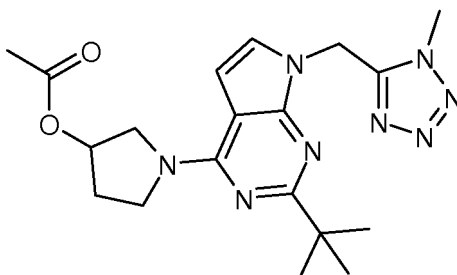
1-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 357 (M+H).

15 Ejemplo 35

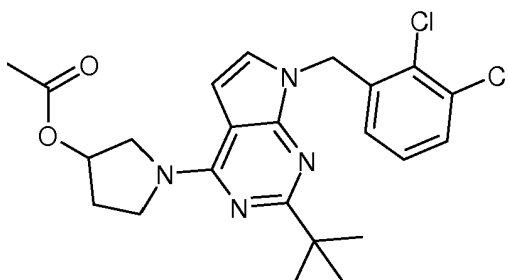
Acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo]



A una solución de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a) (50 mg, 0,16 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió NaH (60 % en aceite; 10 mg; 0,192 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a esta solución se añadió 5-clorometil-1-metil-1H-tetrazol (28 mg, 0,20 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se desactivó con solución acuosa de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [Xterra-RP18, 10 µ, 19 x 250 mm/acetronitrilo/10 mM usando acetato de amonio en agua como sistema disolvente] para dar el compuesto del título (32 mg, 48 %) como un sólido blanquecino. EM (m/e): 399,2 (M+H).

30 Ejemplo 36

Acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo]

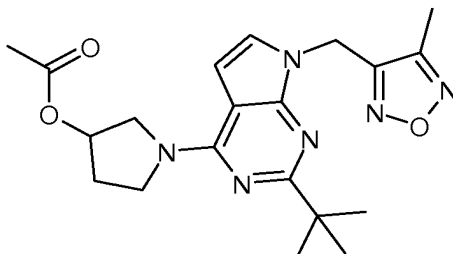


Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo] (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético y 1-bromometil-2,3-diclorobenceno. EM

(m/e): 460,8 (M+H).

Ejemplo 37

5 **Acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo]**

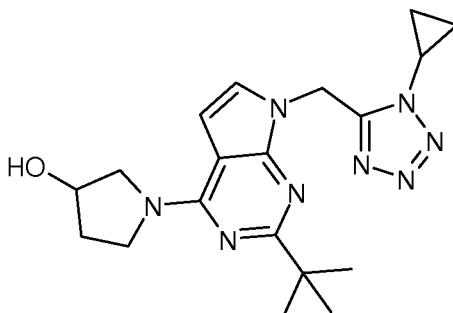


10 Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo] (ejemplo 35), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ílico del ácido acético y 3-clorometil-4-metilfuran. EM (m/e): 399 (M+H).

Ejemplo 38

15

1-[2-terc-butil-7-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol

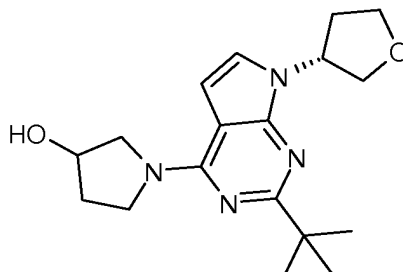


20 Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 383 (M+H).

Ejemplo 39

25

1-[2-terc-butil-7-[(3R)-oxolan-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol

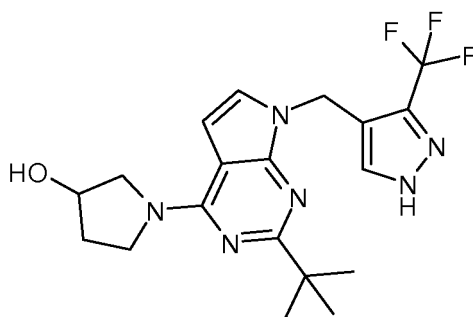


30 Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 331,2 (M+H).

Ejemplo 40

35

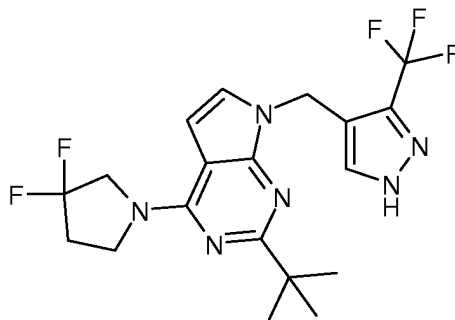
1-[2-terc-butil-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster 1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 24, etapa a). EM (m/e): 409,2 (M+H).

Ejemplo 41

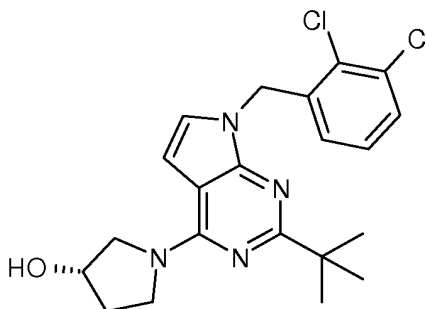
2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c). EM (m/e): 428,8 (M+H).

Ejemplo 42

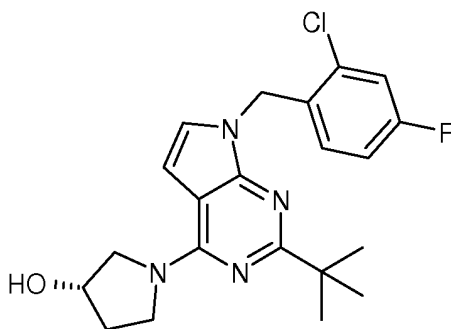
(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



La separación mediante HPLC preparativa en reposil NR quiral de 1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 28) dio el compuesto del título como una espuma blanca. EM (m/e): 419,1 (M+H).

Ejemplo 43

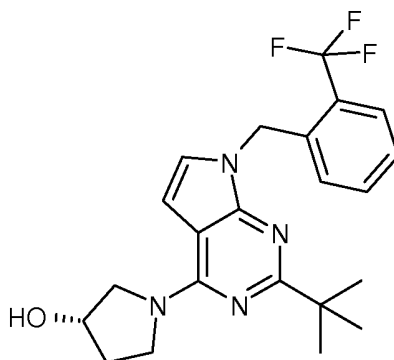
(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



La separación mediante HPLC preparativa en reposil NR quiral de 1-[2-tert-butyl-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 25) dio el compuesto del título como una espuma incolora. EM (m/e): 403,1 (M+H).

Ejemplo 44

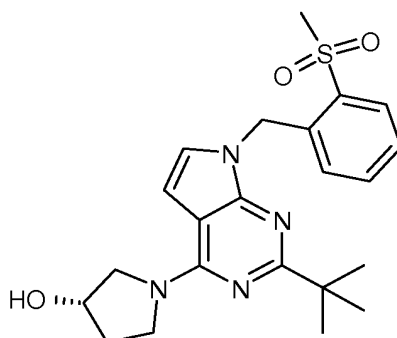
(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



La separación mediante HPLC preparativa en reposil NR quiral de 1-[2-tert-butyl-7-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 27) dio el compuesto del título como una espuma blanca. EM (m/e): 419,2 (M+H).

Ejemplo 45

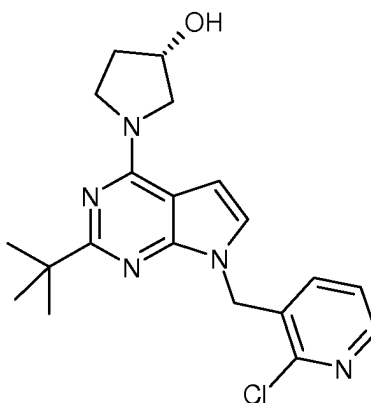
(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



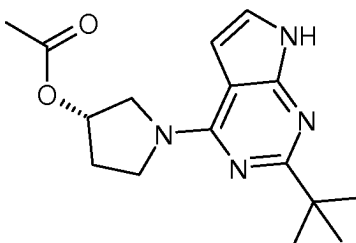
La separación mediante HPLC preparativa en reposil NR quiral de 1-[2-tert-butyl-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 26) dio el compuesto del título como una espuma blanca. EM (m/e): 429,2 (M+H).

Ejemplo 46

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



a) Éster (S)-1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ílico del ácido acético



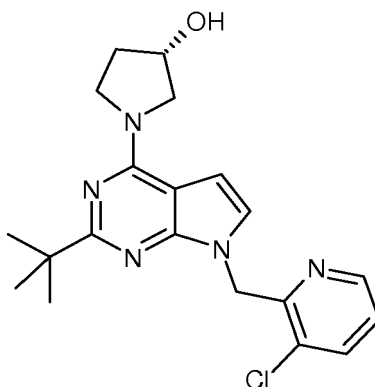
Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 2-terc-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 1, etapa c), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y éster pirrolidin-3-ílico del ácido acético. EM (m/e): 303 (M+H).

b) (3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol

Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster (S)-1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 46, etapa a). EM (m/e): 386 (M+H).

Ejemplo 47

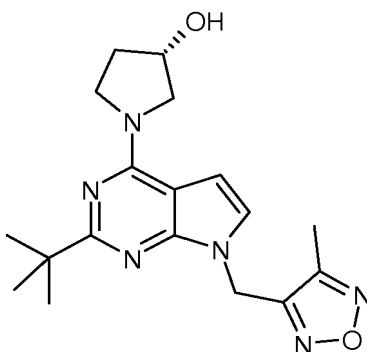
(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster (S)-1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 46, etapa a). EM (m/e): 386 (M+H).

Ejemplo 48

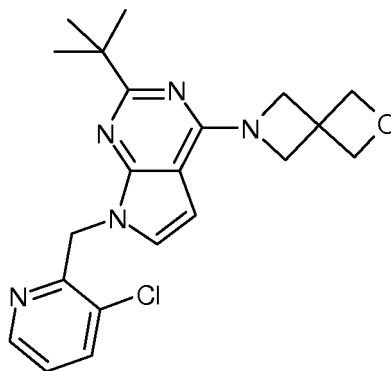
(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 24), el compuesto del título se preparó a partir de éster (S)-1-(2-terc-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ílico del ácido acético (ejemplo 46, etapa a). EM (m/e): 357,2 (M+H).

Ejemplo 49

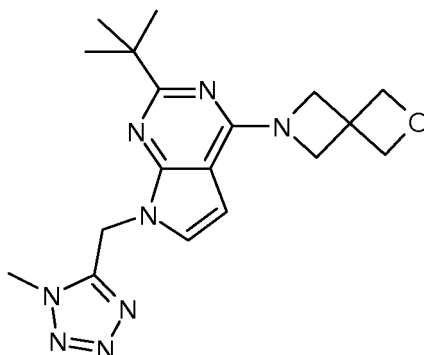
6-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 398 (M+H).

Ejemplo 50

6-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Por analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 6-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (ejemplo 14), el compuesto del título se preparó a partir de 2-terc-butil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ejemplo 14, etapa a). EM (m/e): 369 (M+H).

Ejemplo 51

Pruebas farmacológicas

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo a fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I:

Ensayo de unión a radioligando

La afinidad de los compuestos de la invención por los receptores cannabinoides CB1 se determinó usando cantidades recomendadas de preparaciones de membranas (PerkinElmer) de células embrionarias de riñón humano (HEK) que expresan los receptores CNR1 o CNR2 humanos conjuntamente con [3H]-CP-55,940 1,5 o 2,6 nM (PerkinElmer) como radioligando, respectivamente. La unión se realizó en un tampón de unión (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,5 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB1 y Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB2) en un volumen total de 0,2 ml durante 1 h a 30 °C en agitación. La reacción se terminó mediante filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con polietilenimina al 0,5 % (placa de filtro UniFilter GF/B, Packard). La radioactividad unida se analizó para Ki usando 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) muestran una afinidad excelente por el receptor CB2 con afinidades por debajo de 10 µM, más particularmente de 1 nM a 3 µM y lo más particularmente de 1 nM a 100 nM.

Ensayo de AMPc

Se siembran células CHO que expresan receptores CB1 o CB2 humanos 17-24 horas antes del experimento, 50.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente plano (Corning Costar n.º 3904) en DMEM (Invitrogen n.º 31331), 1 x complemento HT, con suero fetal bovino al 10 % y se incuban con CO₂ al 5 % y 37 °C en una incubadora humidificada. El medio de crecimiento se intercambiaba con tampón bicarbonato Krebs-Ringer con IBMX 1 mM y se incubó a 30 °C durante 30 min. Se añadieron los compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 µl y se incubaron durante 30 min a 30 °C. Usando el kit de detección AMPc-Nano-TRF, se detuvo el ensayo (Roche Diagnostics) 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-AMPc 1:1 20 µM y rutenio-2-AHA-AMPc 48 µM) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La transferencia de energía resuelta en el tiempo se mide mediante un lector TRF (Evotec Technologies GmbH), equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitación. La placa se mide dos veces con la excitación a 355 nm y a una emisión con un retraso de 100 ns y una entrada de 100 ns, tiempo de exposición total de 10 s a 730 (ancho de banda de 30 nm) o 645 nm (ancho de banda de 75 nm), respectivamente. La señal de FRET se calcula como sigue: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645) con P = Ru730-B730/Ru645-B645, donde T730 es el pocillo de prueba medido a 730 nm, T645 es el pocillo de prueba medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. El contenido de AMPc se determina a partir de la función de una curva estándar que se extiende desde 10 µM a 0,13 nM de AMPc.

Los valores de CE₅₀ se determinaron usando el análisis Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores de CE₅₀ para un amplio intervalo de agonistas cannabinoides generados a partir de este ensayo estaban en concordancia con los valores publicados en la literatura científica.

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor CB2 con CE₅₀ por debajo de 1 µM y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 10 veces. Un compuesto particular de la invención son los agonistas del receptor CB2 con CE₅₀ por debajo de 0,05 µM y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 500 veces.

Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE₅₀ humana en el ensayo de AMPc funcional descrito anteriormente:

Ejemplo	CE50:CB2	CE50:CB1	Ejemplo	CE50:CB2	CE50: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

Ejemplo A

Los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de manera convencional:

5

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
Compuesto 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
Recubrimiento 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

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, el granulado se mezcla con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para dar núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión ac. del recubrimiento de película mencionado anteriormente.

10

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de manera convencional:

15

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

Talco	5,0 mg
-------	--------

Los componentes se tamizan y se mezclan y se cargan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

5

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

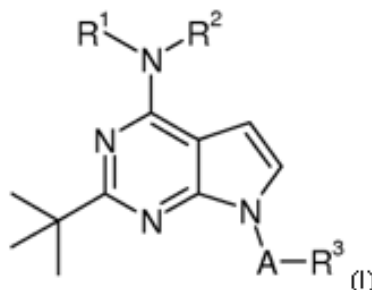
Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

10

El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). El pH se ajusta a 5,0 mediante adición de ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante adición de la cantidad de agua residual. La solución se filtra, se carga en viales usando un excedente apropiado y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

A es CH₂ o está ausente;

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo o pirrolidinilo sustituido, en los que pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilcarbonilo; y

R³ es halofenilo, alquilsulfonilfenilo, haloalquilfenilo, halopiridinilo, alquioxadiazolilo, alquiltriazolilo, alquiltetrazolilo, oxolanilo, cicloalquiltetrazolilo o haloalquil-1H-pirazolilo;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es CH₂.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidinilo sustituido, en los que pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidinilo sustituido, en los que pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor e hidroxilo.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman difluorpirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ es halofenilo, haloalquilfenilo, alquilsulfonilfenilo, halopiridinilo o alquioxadiazolilo.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ es diclorofenilo, clorofluorofenilo, trifluorometilfenilo, metilsulfonilfenilo, cloropiridinilo o metiloxadiazolilo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 seleccionado de
 - 2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 - 2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 - 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 - 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 - 2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 - 2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 - 2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;

- 5-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;
 3-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;
 5 2-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol;
 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 10 2-terc-butil-7-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 6-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 15 6-[2-terc-butil-7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 6-[2-terc-butil-7-[(3S)-oxolan-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 6-[2-terc-butil-7-[(3R)-oxolan-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 20 6-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 6-[2-terc-butil-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 25 6-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 6-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 6-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 30 6-[2-terc-butil-7-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
 1-[2-terc-butil-7-[(2-clorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 35 1-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 1-[2-terc-butil-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 1-[2-terc-butil-7-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 40 1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 45 1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 1-[2-terc-butil-7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 50 1-[2-terc-butil-7-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 1-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 55 acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo];
 acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo];
 acetato de [1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ilo];
 60 1-[2-terc-butil-7-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 1-[2-terc-butil-7-[(3R)-oxolan-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 65 1-[2-terc-butil-7-[(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

6-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano; y

6-[2-terc-butil-7-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 seleccionado de

2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;

2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidina;

3-[[2-terc-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;

1-[2-terc-butil-7-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2,3-diclorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

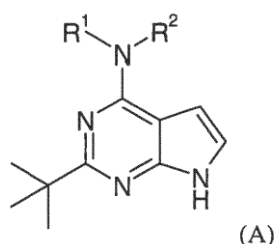
(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(3-cloropiridin-2-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol; y

(3S)-1-[2-terc-butil-7-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol.

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (A)



en presencia de $X-A-R^3$, en la que X es un grupo saliente y en la que A y R^1 a R^3 son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 5 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía
- 10 crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.