



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 378**

51 Int. Cl.:
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04708332 .4**
86 Fecha de presentación : **05.02.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1592426**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.11.2005**

54 Título: **2-cianopirrolopirimidinas y usos farmacéuticos de las mismas.**

30 Prioridad: **06.02.2003 GB 0302748**
28.02.2003 GB 0304642
28.02.2003 GB 0304641

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Buxton, Francis, Paul;**
Ehara, Takeru;
Ganju, Pamposh;
Hallett, Allan;
Irie, Ozamu;
Iwasaki, Atsuko;
Kanazawa, Takanori;
Masuya, Keiichi;
Nonomura, Kazuhiko;
Sakaki, Junichi;
Snell, Christopher, Robert;
Song, Chuanheng;
Tanabe, Keiko;
Teno, Naoki;
Umemura, Ichiro y
Yokokawa, Fumiaki

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

2-cianopirrolpirimidinas y usos farmacéuticos de las mismas.

Esta invención se relaciona con derivados de pirrolpirimidina-2-carbonitrilo novedosos, su preparación, su uso como farmacéuticos, composiciones farmacéuticas que los contienen, y con el uso de tal un compuesto para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de dolor neuropático.

La catepsina S es un miembro de la familia de enzimas de catepsina de cisteína lisosómica, por ejemplo las catepsinas B, K, L y S, que están implicadas en varios trastornos que incluyen inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, tumores (especialmente invasión de tumor y metástasis de tumor), enfermedad coronaria, aterosclerosis (que incluye desestabilización de ruptura de placa aterosclerótica y), enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades infecciones y enfermedades mediadas inmunológicamente (que incluyen rechazo de trasplante).

La WO-A-03020721, publicada en 13.03.2003, describe pirrol pirimidinas como agentes para la inhibición de proteasas de cisteína.

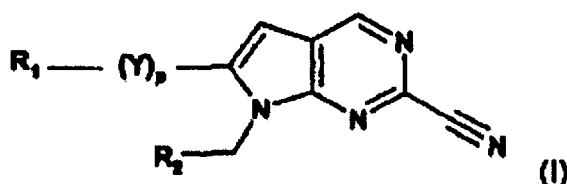
La WO-A-03020287, publicada en 13.03.2003, describe una clase de pirrol pirimidinas como los inhibidores de catepsina.

De forma sorprendente, se ha encontrado de nuevo que los derivados de pirrolpirimidina-2-carbonitrilo descritos aquí tienen propiedades farmacológicas inhibitorias ventajosas, por ejemplo, la actividad de las enzimas de catepsina.

Los derivados de pirrolpirimidina-2-carbonitrilo de fórmula I son por lo tanto adecuados para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades en donde la inhibición de la actividad de catepsina S origina un efecto benéfico.

Los derivados de pirrolpirimidina-2-carbonitrilo de fórmula I son adecuados, en particular, son usados en tratamientos y también en la prevención de dolor neuropático.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una pirrol pirimidina de fórmula I



en donde

Y representa $-(CH_2)_t-O-$ o $-(CH_2)_t-S-$,

p es 1 o 2,

r es 1, 2 o 3,

t es 1, 2 o 3,

R₁ representa

(a) fenilo que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por

(α) halógeno, carboxi, alcoxi, nitro, alquil-C(O)-NH-, cicloalquil-C(O)-NH-, alquil-C(O)-N(alquil)-, formilo, alquil-C(O)-, alquil-S(O)₂-NH-, CF₃-alquil-S(O)₂-NH-, pirrolidinil carbonilo, piperidinil carbonilo, morfolinil carbonilo, N-alquil piperazinil carbonilo, piperidinilo, 1-(alquil carbonil) piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, alquil carbonil 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, piperazinilo, alquil piperazinilo, alquil carbonil piperazinilo, cicloalquil carbonil piperazinilo, alcoxi carbonil piperazinilo, alquil-SO₂-piperazinilo, diaza-cicloheptilo, alquil carbonil diazacicloheptilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-alquil-2-oxo-1-pirrolidinilo;

(β) R₃-alquilo, en donde R₃ representa hidrógeno, hidroxilo, carboxi, alquil-N(alquil)-, alquil-NH-, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 4-alquil-1-piperazinil carbonilo, 2,4-dioxa-5,5-(di-alquil)-oxazolidin-3-ilo, R₄ R₅N-C(O)-, en donde R₄ y R₅ independientemente de cada uno representan hidrógeno o alquilo; o

(γ) R₆R₇N-C(O)-, en donde R₆ y R₇ independientemente de cada uno representan hidrógeno, alquilo, cicloalquil alquilo, CF₃-alquilo o piridil alquilo;

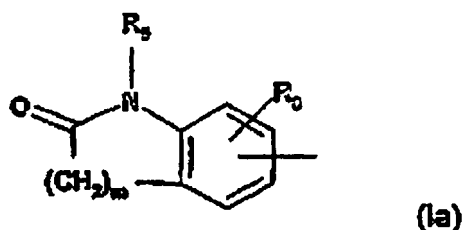
(b) piridilo, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por halógeno o alquilo que es mono-, di- o trisustituido por halógeno;

(c) pirimidilo;

(d) indolilo, que es mono- o disustituido por alquil-C(O)-NH-alquilo;

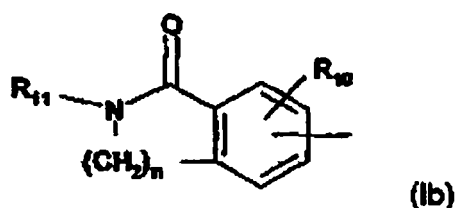
(e) 2-(alquil)-benzotiazolilo;

(f) un radical de la subfórmula Ia



en donde R_8 es hidrógeno, halógeno o alquilo, R_9 es hidrógeno o alquilo, y m es 1, 2, 3 o 4; o

(g) un radical de la subfórmula Ib



en donde R_{10} es hidrógeno, halógeno o alquilo, R_{11} es hidrógeno o alquilo, y n es 1, 2, 3 o 4;

R_2 representa alquilo, que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno, o fenilo, que es mono- o disustituido por halógeno;

bajo la condición que R_2 no representa 1,1-dimetiletilo si Y es O y R_1 se selecciona de 3-piridilo, 4-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 2-cloro-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-difluorometil-4-piridilo, 4-acetil-1-piperazinil-fenilo, 4-metil-1-piperazinil-metil-fenilo, y

bajo la condición que R_2 no representa 1,1-dimetiletilo, si Y es S y R_1 es 4-piridilo; o

Y es $-(CH_2)_j-$ o $-CH=CH-$,

j es 1 o 2;

p es 1 o 2,

R_1 representa

(a) tienilo, tiazolilo, 1-piperidinil-carbonilo, o

(b) fenilo que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por

(i) alcoxi, $H_2 N-C(O)-$, 4-(alquil carbonil) 1-piperazinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, o halógeno;

(ii) $R_{12}-O-C(O)-$, en donde R_{12} es hidrógeno o alquilo, o

(iii) $R_{13} NH-$, en donde R_{13} representa hidrógeno o un radical R_{14} -alquil-Z-, en donde Z es CO, SO o SO_2 y R_{14} denota hidrógeno, trifluorometilo o alcoxi,

(iv) R_{15} -alquilo, en donde R_{15} denota hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-di-alquil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo o alquil-N(R_{16})-, en donde R_{16} representa hidrógeno o alquilo; y

R₂ representa

(a) alquilo, que es no sustituido o sustituido por alqueno, indanilo, cicloalquilo que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o alquilo, cicloalqueno, fenilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o por alquilo;

(b) cicloalquilo; o

(c) alquilcarbonilo;

bajo la condición que, si Y es CH₂, R₁ representa 4-clorofenilo y p es 1, R₂ no denota 1,1-dimetiletilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 2-metil-propilo o 2-etil-propilo;

bajo la condición que R₂ no representa 1,1-dimetiletilo, si p es 1, Y es CH₂ y R₁ representa tienilo, fenilo, metoxifenilo, propoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-butilfenilo, hidroximetilfenilo, 4-(5,5-dimetil-oxazolipin-2,4-dion-3-il-metil)-fenilo, 4-(metilsulfonilamino)-fenilo, 4-(n-butilsulfonilamino)-fenilo, 4-(etilsulfonilamino)-fenilo, 4-(n-propilsulfonilamino)-fenilo, 4-(iso-propilsulfonilamino)-fenilo, 4-aminofenilo, 4-(acetilamino)-fenilo, 4-(butanoilamino)-fenilo o 4-(dietilaminometil)-fenilo;

y bajo la condición que R₂ no representa 1-metiletilo, si p es 1, Y es CH₂ y R₁ representa fenilo que es no sustituido o sustituido por 4-acetil-1-piperazino; o

Y es -(CH₂)_r-,

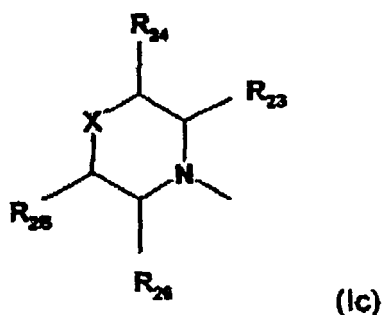
f es 1 o 2;

p es 1,

R₁ representa

(a) 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, alquil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, di-alquil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, halo-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, imidazolilo, alquil imidazolilo, di-halo imidazolilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dialquil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo, alquil imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, trifluorometil-3,4-pirrolin-1-ilo, pirrolidinilo, alquil 1-pirrolidinilo, di-alquil pirrolidinilo, alcoxi pirrolidinilo, alquil 2-oxo-1-pirrolidinilo, di-alquil 2-oxo-1-pirrolidinilo, halo 1-pirrolidinilo, di-halo 1-pirrolidinilo, di-halo 1-piperidinilo, triazolilo, nitro triazolilo, fenil imidazolilo, tetrazolilo, benzo[b]imidazolilo, (1-(alquil-SO₂)-4-piperidinil)-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]imidazolilo, 3-(alquil carbonil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]imidazolilo, indolilo, halo 1-indolilo, 1,3-dihidro-2-isoindolilo, 2,3-dihidro-1-indolilo, 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiazolilo, di-alcoxi 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, alcoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

(b) un radical de la subestructura Ic

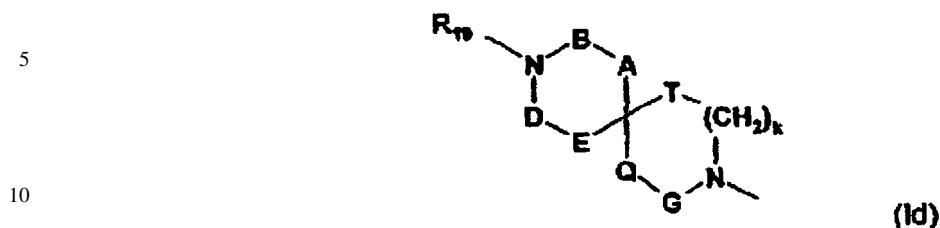


que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

X es -O-, -(CH₂)_s-CR₁₇R₁₈- o -NR₁₈, en donde

s es 0, 1 o 2, R₁₇ y R₁₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, fenil alquil carbonilo, carbamoilo, N-fenil carbamoilo, ciano, piridilo, piperidinilo y fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o alcoxi, o, si X es CR₁₇R₁₈, R₁₇ y R₁₈ y juntos forman un grupo oxo o un grupo HO-C(O)-CH=, y R₂₃, R₂₄, R₂₅ y R₂₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

(c) un radical de la subestructura Id

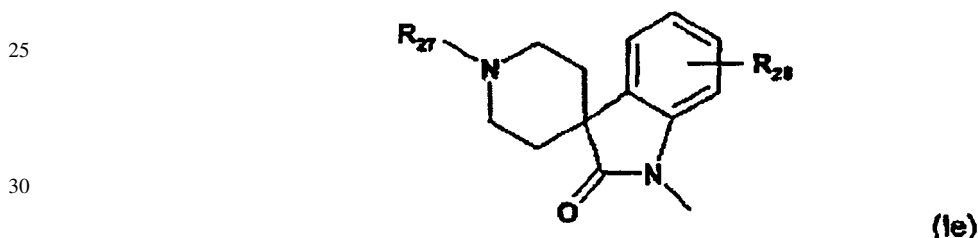


que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno,

en donde

k es 0, 1 o 2, A es CH₂ o un enlace, B es CH₂ o carbonilo, D es CH₂ o carbonilo, E es CH₂ o NR₂₂, G es CH₂ o un enlace, Q es CH₂ o carbonilo, T es CH₂ o NR₂₉, R₁₉ representa hidrógeno, alquilo, fenil alquilo, alquil carbonilo o alquil-SO₂-, R₂₂ es hidrógeno o alquilo y R₂₉ es fenilo;

(d) un radical de la subestructura Ie



que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde R₂₇ es alquilo o alquil carbonilo y R₂₈ es hidrógeno, alcoxi o halógeno; o

(e) NR₂₀ R₂₁, en donde R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo que es no sustituido o mono- o disustituido por hidroxilo; y fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por 1,2,3-tiadiazolilo, bajo la condición que que ninguno de R₂₀ y R₂₁ puede representar hidrógeno al mismo tiempo; y

R₂ denota alquilo, que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno; o fenilo, que es mono- o disustituido por halógeno; bajo la condición que R₂ no representa 1,1-dimetiletilo, si

(a) R₁ es benzo[b]imidazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 4,5-dicloro-1-imidazolilo, 2-(alquilo C₁-C₄)-1-imidazolilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo o 1H-tetrazol-1-ilo, o si R₁ es un radical de la subestructura Ic, R₂₃ a R₂₆ son hidrógeno, X es NR₁₈ y R₁₈ es hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, 4-piridilo, 1-piperidinilo, fenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, fluorofenilo o clorofenilo;

(b) R₁ es un radical de la subestructura Ic, R₂₃ a R₂₆ son hidrógeno, X es -(CH₂)_s-CR₁₇ R₁₈-, s es 0, y R₁₇ y R₁₈ se seleccionan de hidroxilo y fenilo que es monosustituido por cloro o R₁₇ y R₁₈ se seleccionan de hidrógeno, metoxifenilo y N-fenilcarbamoilo; o

(c) R₁ es un radical de la subestructura Id, k es 1, A es un enlace, E es NR₂₂, R₂₂ es hidrógeno, G, Q y T son CH₂, B y D son carbonilo y R₁₉ es metilo, n-propilo o iso-butilo;

bajo la condición que R₂ no representa 2-metilpropilo, si R₁ es un radical de la subestructura Id, k es 1, A es un enlace, E es NR₂₂, R₂₂ es hidrógeno, G, Q y T son CH₂, B y D son carbonilo y R₁₉ es metilo, o si R₁ es un radical de la subestructura Ic, R₂₃ a R₂₆ son hidrógeno, X es -(CH₂)_s-CR₁₇ R₁₈-, s es 0, y R₁₇ y R₁₈ se seleccionan de hidrógeno y fenilo que es monosustituido por metoxi;

y bajo la condición que R₂ no representa 1-metiletilo, si R₁ es un radical de la subestructura Ic, R₂₃ a R₂₆ son hidrógeno, X es NR₁₈ y R₁₈ es metoxifenilo o etoxifenilo, o X es CR₁₇ R₁₈ y R₁₇ y R₁₈ se seleccionan de hidrógeno y metoxifenilo;

o un N-óxido o un tautómero de estos,

ES 2 297 378 T3

o una sal de tal pirrol pirimidina, su N-óxido o su tautómero.

Los términos generales utilizados aquí antes y después preferiblemente tienen en el contexto de esta descripción los siguientes significados a menos que se indique de otra forma:

En donde la forma plural se utiliza para compuestos, sales, y similares, este se toma para significar también un compuesto único, sal, o similares.

Halógeno o halo es especialmente flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro, o bromo.

Alcoxi es especialmente metoxi, etoxi, propoxi o n-pentiloxi, pero también benciloxi o halógeno-alcoxi inferior, tal como trifluorometiloxi o 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi. Preferiblemente, alcoxi es metoxi, etoxi o propoxi.

Alquilo es especialmente alquilo de y que incluye de 1 hasta 7, preferiblemente de y que incluye 1 a 4, átomos de C y es lineal o ramificado; preferiblemente, el alquilo es metilo, etilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo, 3-metil-butilo o 2,2-dimetil-butilo.

Alquenilo es preferiblemente alquenilo de y que incluye 2 hasta 7, preferiblemente de y que incluye 2 a 4, átomos de C y es lineal o ramificado. Alquenilo es preferiblemente alilo, butenilo, por ejemplo 2-butenilo, metil-butenilo, por ejemplo 3-metil-2-butenilo, o dimetil-butenilo, por ejemplo 2,2-dimetil-4-butenilo.

Cicloalquilo es especialmente cicloalquilo C₃-C₈, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Cicloheptilo o ciclooctilo.

Cicloalquenilo es especialmente cicloalquilo C₅-C₈, por ejemplo ciclopentenilo, ciclohexenilo. Cicloheptenilo o ciclooctenilo.

En vista de la relación cercana entre los compuestos novedosos en la forma libre y aquellos en la forma de sus sales, que incluyen aquellas sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres aquí antes y después se entiende que se refieren también a las sales correspondientes, como apropiadas y convenientes.

Se forman las sales, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos e inorgánicos, de compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoi-co, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinnámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2,3-o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

Para propósitos de purificación o aislamiento también es posible utilizar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos libres se emplean (cuando aplique en la forma de preparaciones farmacéuticas), y estas son por lo tanto preferidas.

Los compuestos de la invención exhiben propiedades farmacológicas valiosas en mamíferos y son particularmente útiles como inhibidores de catepsina S. Los efectos inhibidores de la catepsina S del compuesto de la invención se pueden demostrar *in vitro* al medir la inhibición de por ejemplo la catepsina S humana recombinante (ensayo de catepsina S *in vitro*).

El ensayo *in vitro* se lleva a cabo en placas de micro título de 96 pozos, de fondo plano, claras (Greiner GmbH, Alemania) a temperatura ambiente utilizando catepsina S humana recombinante. La inhibición de la catepsina S humana se ensaya en una enzima constante y varias concentraciones de sustratos (el sustrato es Z-Leu-Leu-4-metilcoumaril-7-amida(Bachem (Suiza)) en 100 partes de 0.2M de fosfato de sodio, pH 7:0 que contiene 2 mM EDTA, 2 partes 1% deTriton X-100, 10 partes 20 mM de ditioneitol (DTT) y 58 partes de agua destilada. El ensayo se inicia al agregar la solución de enzima (13 veces mayor que la concentración de la concentración final de Catepsina S humana recombinante) para la mezcla de reacción que contiene varias concentraciones del sustrato correspondiente y el compuesto. Las concentraciones de sustrato entre 3.4 y 17 μ M se utilizan. La Catepsina S recombinante humana se utiliza en una concentración final de 0.04 nM. Los compuestos de ensayo reutilizan en concentraciones entre 0.4 y 2 veces el IC50 determinado del compuesto en la enzima. La fluorescencia relativa se mide continuamente durante 30 minutos y la velocidad inicial se obtiene para cada curva de progreso. Los patrones de inhibición y los valores K_i se determinan mediante análisis de gráfica Dixon.

Los compuestos de la invención tienen IC₅₀ típicamente para inhibición de la catepsina S humana de menos de aproximadamente 100 nM abajo a aproximadamente 1 nM o menos, preferiblemente aproximadamente 5 nM o menos, por ejemplo aproximadamente 0.5 nM.

En vista de su actividad como inhibidores de catepsina S, los compuestos de fórmula I son particularmente útiles en mamíferos como agentes para el tratamiento y profilaxis de enfermedades y afecciones médicas que involucran niveles elevados de actividad de catepsina S. Tales enfermedades incluyen dolor neuropático crónico, ejemplificado por afecciones tales como neuropatía diabética, neuralgia posterpética, neuralgia trigeminal, polineuropatía diabética dolorosa, dolor postataque (dolor central), dolor postamputación, dolor radiculopático o mielopático (por ejemplo estenosis espinal, aracnoiditis, fibrosis de la raíz del mango, dolor facial atípico y síndrome similar a causalgia (síndrome de dolor regional complejo), trastornos autoinmunes que incluye, pero no se limita a diabetes de inicio juvenil y esclerosis múltiple, trastornos alérgicos, que incluyen, pero no se limitan a, asma, y respuestas inmunes halogénicas, que incluyen, pero no se limitan a, rechazo de trasplante de órgano.

Los efectos benéficos se evalúan en pruebas farmacológicas *in vitro* e *in vivo* conocidas generalmente en la técnica, y como se ilustra aquí. Las propiedades citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vivo* e *in vitro*, utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo ratas, ratones, perros, conejos, monos o tejidos y órganos aislados, así como también preparaciones de enzimas de mamíferos, naturales o preparados mediante por ejemplo tecnología recombinante. Los compuestos de la invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo preferiblemente soluciones acuosas o suspensiones, y *in vivo* internamente o parenteralmente, ventajosamente oralmente, por ejemplo como una suspensión o en solución acuosa, o como una cápsula sólida o formulación de comprimido. La dosificación *in vitro* puede variar entre aproximadamente 10⁻⁵ molar y 10⁻⁹ molar. La dosificación *in vivo* puede variar, dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 y 100 mg/kg.

La eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de dolor inflamatorio o neuropático se pueden determinar utilizando los siguientes modelos animales *in vivo*:

Modelo de dolor inflamatorio crónico:

La hiperalgesia mecánica inducida por el Adyuvante Completo de Freund se puede utilizar como un modelo de dolor inflamatorio crónico (Stein, C. *et al*, Pharmacol. Biochem. Beba. (1988) 31: 445-451). En este modelo, típicamente una rata Wistar o Sprague-Dawler macho (200-250 g) recibe una inyección intraplantar de 25 µl de adyuvante de Freund completo en una pata trasera. Una inflamación marcada ocurre en esta pata trasera. Las drogas se administran generalmente para evaluación de eficacia 24 horas después de la inflamación, cuando la hiperalgesia mecánica se considera completamente establecida.

Modelos de dolor neuropático crónico:

Se pueden utilizar dos modelos de dolor neuropático crónico que involucran alguna forma de daño nervioso periférico. En el modelo Seltzer (Seltzer *et al*. (1990) Pain 43: 205-218) las ratas se anestesian y se hace una incisión pequeña en la parte media del muslo (usualmente el izquierdo) para exponer el nervio ciático. El nervio se limpia cuidadosamente de tejido conectivo circundante en un sitio cercano al trocanter cercano al punto en el que los nervios semitendinosos del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. Una sutura de seda 7-0 se inserta en el nervio con una mini aguja de corte inverso de 3/8 curva, y ligada de forma apretada de tal manera que 1/3 a 1/2 del dorso del espesor del nervio se mantiene dentro de la ligadura. El músculo y la piel se cierran con suturas y grapas y la herida se espolvorea con polvo antibiótico. En animales del grupo quirúrgico de referencia se expone el nervio ciático pero no se liga y la herida se cierra como en animales que no son del grupo quirúrgico de referencia.

En ratas del modelo de lesión de constricción crónico (CCI) (Bennett, G.J. and Xie, Y.K. Pain (1988) 33: 87-107) se anestesian y se hace una pequeña incisión en la parte de media de un muslo (usualmente el izquierdo) para exponer el nervio ciático. El nervio se limpia de tejido conectivo circundante y se hacen cuatro ligaduras de 4/0 gut crómico y se ajustan de forma floja alrededor del nervio con aproximadamente 1 mm entre cada uno, de tal manera que las ligaduras oprimen escasamente la superficie del nervio. La herida se cierra con suturas y grapas como se describió anteriormente. En animales del grupo quirúrgico de referencia se expone el nervio ciático pero no se liga y la herida se cierra como en animales que no pertenecen al grupo quirúrgico de referencia.

En contraste a los modelos Seltzer y CCI, el modelo Chung involucra la ligación del nervio espinal (Kim, S.O. and Cheng, J.M. Pain (1992): 50:355-363). En este modelo, las ratas se anestesian y se colocan en una posición propensa y se hace una incisión al lado izquierdo de la espina dorsal en el nivel L4-S2. Una disección profunda a través de los músculos paraespinales y la separación de los músculos de los procesos espinales en el nivel L4-S2 revelará parte del nervio ciático cuando este se ramifica para formar los nervios espinales L4, L5 y L6. Los procesos transversales L6 se remueven cuidadosamente con unas pinzas incisivas pequeñas que permiten la visualización de estos nervios espinales. El nervio espinal L5 se aísla y se liga fuertemente con una sutura de seda 7-0. La herida se cierra con una sutura de músculo sencillo (Seda 6-0) y una o dos grapas para cierre de piel y se espolvorea antibiótico en polvo. En animales del grupo quirúrgico de referencia se expone el nervio L5 como se hizo anteriormente pero no se liga y la herida se cierra como se hizo anteriormente.

Índice de comportamiento

En todos los modelos de dolor crónico (Inflamatorio y neuropático) la hiperalgesia se evalúa al medir los umbrales de retiro de pata de ambas patas traseras a un estímulo de presión incrementado utilizando un Analgesímetro (Ugo-Basile, Milán). La alodinia mecánica se evalúa al medir los umbrales de retiro para estímulos mecánicos no nocivos aplicados con capilares von Frey a la superficie plantar de ambas patas traseras. La hiperalgesia térmica se evalúa al medir la latencia de retiro para un estímulo térmico nocivo aplicado a la superficie de cada pata trasera. Con todos los modelos, la hiperalgesia mecánica y la alodinia y la hiperalgesia térmica desarrollada dentro de 1-3 días luego de cirugía y persiste por lo menos durante 50 días. Para los ensayos descritos aquí, se pueden aplicar drogas antes y después de cirugía para evaluar su efecto en el desarrollo de la hiperalgesia, particularmente aproximadamente 14 días luego de cirugía, para determinar su capacidad para reversar la hiperalgesia establecida.

El porcentaje de reversión de hiperalgesia se calcula como sigue:

$$\% \text{ reversión} = \frac{\text{umbral postdosis} - \text{umbral predosis}}{\text{Umbral neófito} - \text{umbral predosis}} \times 100$$

En los experimentos descritos aquí, se emplean ratas Wistar (machos) en los modelos de dolor descritos anteriormente. Las ratas pesan aproximadamente 120-140 gramos al momento de cirugía. Toda la cirugía se desarrolla bajo anestesia por inhalación de enflurano/O₂. En todos los casos la herida se cierra después del procedimiento y el animal se le permite recuperarse. En todos los modelos animales empleados, después de pocos días en todos pero los animales del grupo quirúrgico de referencia, una hipergesia térmica y mecánica marcada y alodinia se desarrolla en la cual hay una reducción del umbral de dolor y una respuesta de reflejo de retiro mejorada de la pata trasera al tacto, presión o estímulo térmico. Después de cirugía los animales también exhiben cambios característicos a la pata afectada. En la mayoría de animales los dedos de la pata trasera afectados se mantienen juntos y la pata cambia ligeramente de un lado al otro; en algunas ratas los dedos también se curvan. La marcha de las ratas ligadas varía, pero la cojera no es común. Se ve en algunas ratas que elevan la pata trasera afectada del piso de la jaula y demuestran una extensión rígida inusual en la extremidad trasera. Las ratas tienden a ser muy sensibles al tacto y pueden vocalizar. De otra forma la condición y la salud general de las ratas es buena.

La eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de la osteoartritis se pueden determinar utilizando modelos tal como o similares al modelos de meniscectomía lateral parcial de conejo, como se describió previamente (Colombo *et al.* Arth. Rheum. 1993, 26, 875-886). La eficacia de los compuestos en el modelos se puede cuantificar utilizando métodos de clasificación histológicos, como se describió previamente (O'Byrne *et al.* Inflamm Res 1995, 44, S117-S118).

Un compuesto de la fórmula I se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, terapia de combinación posible que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos que se alternan o se dan independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros agentes terapéuticos.

La invención se relaciona en particular con una pirrol pirimidina de fórmula I,

en donde

Y representa -CH₂-O- o -CH₂-S-, p es 1,

R₁ representa

(a) fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por

(α) halógeno, carboxi, alcoxi C₁-C₄, nitro, alquilo C₁-C₄-C(O)-NH-, cicloalquilo C₃-C₄-C(O)-NH-, alquilo C₁-C₄-C(O)-N(alquilo C₁-C₄)-, formilo, alquilo C₁-C₄-C(O)-, alquilo C₁-C₄-S(O)₂-NH-, CF₃-alquilo C₁-C₃-S(O)₂-NH-, 1-pirrolidinil-carbonilo, 1-piperidinil-carbonilo, 4-morfolinil-carbonilo, 4-(alquilo C₁-C₄)-1-piperazinil carbonilo, 4-piperidinilo, 1-piperidinilo, 1-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-4-piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridilo, 1-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridilo, 1-piperazinilo, 4-(alquilo C₁-C₄)-1-piperazinilo, 4-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-1-piperazinilo, 4-(cicloalquilo C₃-C₅-carbonil)-1-piperazinilo, 4-(alcoxi C₁-C₄-carbonil)-1-piperazinilo, 4-(alquilo C₁-C₄-SO₂)-1-piperazinilo, 1,4-diazaciclohept-1-ilo, 4-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-1,4-diazaciclohept-1-ilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-(alquilo C₁-C₄)-2-oxo-1-pirrolidinilo;

(β) R₃-alquilo C₁-C₄, en donde R₃ representa hidrógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₄-N(alquilo C₁-C₄)-, alquilo C₁-C₄-NH-, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 4-(alquilo C₁-C₄)-1-piperazinil carbonilo, 2,4-dioxa-5,5-(di-alquilo C₁-C₄)-oxazolidin-3-ilo, R₄ R₅ N-C(O)-, en donde R₄ y R₅ independientemente de cada uno representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o

(γ) R₆R₇N-C(O)- en donde R₆ y R₇ independientemente de cada uno representan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₇-alquilo C₁-C₄, CF₃-alquilo C₁-C₃ o piridil-alquilo C₁-C₄;

(b) piridilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o alquilo C₁-C₄ que es di- o trisustituido por halógeno;

(c) pirimidilo;

(d) indolilo, que es monosustituido por alquilo C₁-C₄-C(O)-NH-alquilo C₁-C₄;

(e) 2-(alquilo C₁-C₄)-benzotiazolilo;

(f) un radical de la subfórmula Ia

en donde R₈ es hidrógeno, R₉ es hidrógeno, y m es 2 o 3; o

(g) un radical de la subfórmula Ib

en donde R₁₀ es hidrógeno, R₁₁ es hidrógeno, y n es 2 o 3;

R₂ representa alquilo C₁-C₅, que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo C₅-C₇, que es no sustituido o disustituido por halógeno, o fenilo; que es mono- o disustituido por halógeno;

bajo la condición que R₂ no representa 1,1-dimetiletil si Y es O y R₁ se selecciona de 3-piridilo, 4-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 2-cloro-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-difluorometil-4-piridilo, 4-acetil-1-piperazinil-fenilo, 4-metil-1-piperazinil-metil-fenilo, y

bajo la condición que R₂ no representa 1,1-dimetiletilo, si Y es S y R₁ es 4-piridilo; y para un tautómero de estos, y para las sales de tal una pirrol pirimidina o su tautómero.

Adicionalmente, la invención se relaciona en particular con una pirrol pirimidina de fórmula I, en donde Y es CH₂ o -CH=CH-,

p es 1 o 2,

R₁ representa

(a) tienilo, tiazolilo, 1-piperidinil-carbonilo, o

(b) fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por

(i) alcoxi C₁-C₄, H₂N-C(O)-, 4-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-1-piperazinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, o halógeno;

(ii) R₁₂-O-C(O)-, en donde R₁₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o

(iii) R₁₃ NH-, en donde R₁₃ representa hidrógeno o un radical R₁₄-alquilo C₁-C₄-Z-, en donde Z es CO o SO₂ y R₁₄ denota hidrógeno, trifluorometilo o alcoxi C₁-C₄,

(iv) R₁₅-alquilo C₁-C₄, en donde R₁₅ denota hidrógeno, hidroxi, alcoxi inferior, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo o alquilo C₁-C₄-N(R₁₆)-, en donde R₁₆ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R₂ representa

(a) alquilo C₁-C₇, que es no sustituido o sustituido por alqueno C₂-C₃, indanilo, cicloalquilo C₃-C₇ que es no sustituido o disustituido por halógeno o alquilo C₁-C₄, cicloalqueno C₃-C₇, fenilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o por alquilo C₁-C₄;

(b) cicloalquilo C₃-C₇; o

(c) alquilcarbonilo C₁-C₄;

bajo la condición que, si Y es CH₂, R₁ representa 4-clorofenilo y p es 1, R₂ no denota 1,1-dimetiletilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 2-metil-propilo o 2-etilpropilo;

bajo la condición que R₂ no representa 1,1-dimetiletilo, si p es 1, Y es CH₂ y R₁ representa tienilo, fenilo, metoxifenilo, propoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-butilfenilo, hidroximetilfenilo, 4-(5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion-3-il-metil)-fenilo, 4-(metilsulfonilamino)-fenilo, 4-(n-butilsulfonilamino)-fenilo, 4-(etilsulfonilamino)-fenilo, 4-(n-propilsulfonilamino)-fenilo, 4-(iso-propilsulfonilamino)-fenilo, 4-aminofenilo, 4-(acetilamino)-fenilo, 4-(butanoilamino)-fenilo o 4-(dietilaminometil)-fenilo;

ES 2 297 378 T3

y bajo la condición que R_2 no representa 1-metiletilo, si p es 1, Y es CH_2 y R_1 representa fenilo que es no sustituido o sustituido por 4-acetil-1-piperazinilo; o

adicionalmente, la invención se relaciona en particular con una pirrol pirimidina de fórmula I, en donde Y es CH_2 , p es 1,

R_1 representa

(a) 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 4-(alquilo C_1-C_4)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 4,5-di(alquilo C_1-C_4)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 5-cloro-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo; 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 1-imidazolilo, 2-(alquilo C_1-C_4)-1-imidazolilo, 4,5-dihalo-1-imidazolilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo, 3-(alquilo C_1-C_4)-imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 3-trifluorometil-3,4-pirrolin-1-ilo, 1-pirrolidinilo, 3-alquilo C_1-C_4 -1-pirrolidinilo, 3,3-di-(alquilo C_1-C_4)-1-pirrolidinilo, 3-alcoxi C_1-C_4 -1-pirrolidinilo, 3-alquilo C_1-C_4 -2-oxo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-(alquilo C_1-C_4)-2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-halo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-halo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-halo-1-piperidinilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 2-fenil-1-imidazolilo, 2H-tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, benzo[b]imidazol-1-ilo, 3-(1-(alquilo C_1-C_4)- SO_2)-4-piperidinil)-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]imidazol-1-ilo, 3-(1-alquilcarbonilo C_1-C_4 -4-piperidinil)-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]imidazol-1-ilo, 1-indolilo, 6-halo-1-indolilo, 1,3-dihidro-2-isoindolilo, 2,3-dihidro-1-indolilo, 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiazol-3-ilo, 6,7-di-(alcoxi C_1-C_4)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 6-alcoxi C_1-C_4 -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 7-alcoxi C_1-C_4 -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

(b) un radical de la subestructura Ic

que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

X es $-O-$, $-(CH_2)_s-CR_{17}R_{18}-$ o $-NR_{18}$, en donde

s es 0 o 1, R_{17} y R_{18} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , fenil-alquilo C_1-C_4 -carbonilo, carbamoilo, N-fenil-carbamoilo, ciano, 4-piridilo, 1-piperidinilo y fenilo que es no sustituido o monosustituido por halógeno o alcoxi C_1-C_4 , o, si X es $CR_{17}R_{18}$, R_{17} y R_{18} y juntos forman un grupo oxo o un grupo $HO-C(O)-CH=$, y

R_{23} , R_{24} , R_{25} y R_{26} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

(c) un radical de la subestructura Id

que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

k es 0 o 1, A es CH_2 o un enlace, B es CH_2 o carbonilo, D es CH_2 o carbonilo, E es CH_2 o NR_{22} , G es CH_2 o un enlace, Q es CH_2 o carbonilo, T es CH_2 o NR_{29} , R_{19} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fenil-alquilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 o alquilo $C_1-C_4-SO_2-$, R_{22} es hidrógeno y R_{29} es fenilo;

(d) un radical de la subestructura Ie

que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

R_{27} es alquilo C_1-C_4 o alquilcarbonilo C_1-C_4 y R_{28} es hidrógeno, alcoxi C_1-C_4 o halógeno; o

(e) $NR_{20}R_{21}$, en donde R_{20} y R_{21} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 que es no sustituido o monosustituido por hidroxilo; y fenilo que es no sustituido o monosustituido por 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, bajo la condición que que ninguno de R_{20} y R_{21} puede representar hidrógeno al mismo tiempo; y

R_2 denota alquilo C_1-C_8 , que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo C_3-C_7 que es no sustituido o disustituido por halógeno; fenilo, que es mono- o disustituido por halógeno;

bajo la condición que R_2 no representa -1,1-dimetiletilo, si

(a) R_1 es benzo[b]imidazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 4,5-dicloro-1-imidazolilo, 2-(alquilo C_1-C_4)-1-imidazolilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo o 1H-tetrazol-1-ilo, o si R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es NR_{18} y R_{18} es hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, 4-piridilo, 1-piperidinilo, fenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, fluorofenilo o clorofenilo;

(b) R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es $-(CH_2)_s-CR_{17}R_{18}-$, s es 0, y R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidroxilo y fenilo que es monosustituido por cloro o R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidrógeno, metoxifenilo y N-fenil-carbamoilo; o

ES 2 297 378 T3

(c) R_1 es un radical de la subestructura Id, k es 1, A es un enlace, E es NR_{22} , R_{22} es hidrógeno, G, Q y T son CH_2 , B y D son carbonilo y R_{19} es metilo, n-propilo o iso-butilo;

bajo la condición que R_2 no representa 2-metilpropilo, si R_1 es un radical de la subestructura Id, k es 1, A es un enlace, E es NR_{22} , R_{22} es hidrógeno, G, Q y T son CH_2 , B y D son carbonilo y R_{19} es metilo, o si R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es $-(CH_2)_8-CR_{17}R_{18}-$, s es 0, y R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidrógeno y fenilo que es monosustituido por metoxi;

y bajo la condición que R_2 no representa 1-metiletilo, si R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es NR_{18} y R_{18} is metoxifenilo o etoxifenilo, o X es $CR_{17}R_{18}$ y R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidrógeno y metoxifenilo;

o un tautómero de estos,

o una sal de tal pirrol pirimidina o su tautómero.

De acuerdo con esto en aspectos adicionales la invención proporciona:

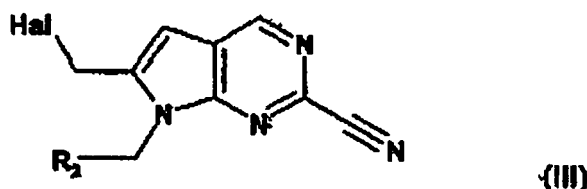
un compuesto de fórmula I para uso como farmacéutico;

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como un ingrediente activo; el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad o afección médica en la que la catepsina S está implicada.

A compuestos de la fórmula I en donde Y representa $-(CH_2)_t-O-$ o $(CH_2)_r-S-$ y t, r, R_1 , R_2 y p tienen los significados como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I, se puede preparar, por ejemplo, al alquilar un alcohol o tiol de fórmula II,



en donde Y representa $-(CH_2)_t-O-$ o $(CH_2)_r-S-$ y t, r y R_1 tienen los mismos significados como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I, con una pirrol pirimidina de fórmula III



en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I y Hal denota halo, preferiblemente bromo, en donde los compuestos de partida de la fórmula II y III también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protectora, si es necesario, y/o en la forma de sales, que proporcionan un grupo formador de sal que está presente y la reacción en la forma de sal es posible; en donde se remueven cualesquiera grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I;

y, si así se desea, un compuesto obtenible de fórmula I se convierte en otro compuesto de fórmula I o un N-óxido de estos, un compuesto libre de fórmula I se convierte en una sal, una sal obtenible de un compuesto de fórmula I se convierte en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula I se separan en los isómeros individuales.

Descripción detallada la alquilación

En la descripción más detallada del proceso de adelante, t, r, R_1 y R_2 son como se define para los compuestos de la fórmula I, a menos que se indique otra cosa.

La alquilación de un alcohol o tiol de fórmula II con un alquilhaluro de fórmula III se puede realizar por procedimientos estándar conocidos en la técnica, por ejemplo, al hacer reaccionar ambos compuestos en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilacetamida o dimetilformamida, por la adición de una base adecuada, por ejemplo un carbonato tal como carbonato de potasio, a una temperatura entre $0^\circ C$ y temperatura de reflujo del disolvente utilizado, preferiblemente una temperatura aproximadamente entre $10^\circ C$ y aproximadamente $35^\circ C$, durante un periodo de entre aproximadamente 15 minutos y 48 horas, preferiblemente entre 2 horas y 12 horas.

Grupos protectores

Si uno o más otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxilo, amino, o mercapto, son o necesitan ser protegidos en un compuesto de fórmulas II o III, porque ellos no deben tomar parte en la reacción, estos son tales grupos como se utilizan usualmente en la síntesis de compuestos de péptido, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como también derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

Los grupos protectores pueden ya estar presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales concernientes contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Esta es una característica de grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias no deseadas, para remoción, típicamente por solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad de enzimas, por ejemplo bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que ellas no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente que los grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas aquí atrás y adelante.

La protección de tales grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores en si mismos, y sus reacciones de remoción se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y New York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, Londres y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edición, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Etapas de proceso adicional

Las sales de un compuesto de la fórmula I con un grupo formador de sal se pueden preparar en una forma conocida *per se*. Las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula I se pueden obtener así mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de anión adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro de un compuesto de fórmula I) también se puede convertir en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto se puede hacer al calentar a fusión, o por ejemplo al calentar como un sólido bajo una temperatura elevada en alto vacío, por ejemplo de 130 a 170°C, una molécula del ácido se expelle por molécula de un compuesto de fórmula I.

Las sales se puede convertir usualmente a los compuestos libres, por ejemplo al tratar con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcali, hidrogen carbonato de metales alcali, o hidróxidos de metales alcali, típicamente carbonato de potasio o hidróxido sodio.

Condiciones de proceso general

Todas las etapas de proceso descritas aquí se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, preferiblemente bajo aquellas mencionadas específicamente, en la ausencia de o usualmente en la presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente tal como inertes a los reactivos utilizados y capaces de disolverlos, en la ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores de ión,

condiciones típicamente intercambiadores de catión, por ejemplo en la forma H^+ , que dependen del tipo de reacción y/o reactivos en temperatura normal, elevada o reducida, por ejemplo en el rango de -100°C a aproximadamente 190°C, preferiblemente de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo en -80 a -60°C, a temperatura ambiente, a -20 a 40°C o en el punto de ebullición del disolvente utilizado, o bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde la presión apropiada y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o nitrógeno.

Las sales pueden estar presentes en todos los compuestos de partida y transitorios, si estos contienen grupos formadores de sal. Las sales también pueden estar presentes durante la reacción de tales compuestos, dado que la reacción por lo tanto no se interrumpe.

Los disolventes para los cuales aquellos se pueden seleccionar que son adecuados para la reacción en cuestión incluyen por ejemplo agua, ésteres, típicamente alcanos de alquilo inferior, por ejemplo acetato de dietilo, éteres, típicamente éteres alifáticos, por ejemplo dietiléter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahydrofurano, hidrocarburos aromáticos líquidos, típicamente benceno o tolueno, alcoholes, típicamente metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, típicamente acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, típicamente diclorometano, amidas ácidas, típicamente dimetilformamida, bases, típicamente bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina, ácidos carboxílicos, típicamente ácidos alcanos carboxílicos inferiores, por ejemplo ácido acético, anhídridos de ácido carboxílico, típicamente anhídridos de ácido alcanos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales, o ramificados; típicamente ciclohexano, hexano; o isopentano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se establezca otra cosa en la descripción del proceso. Tales mezclas de disolvente también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo a través de cromatografía o distribución.

Los compuestos de fórmula I, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el disolvente utilizado para cristalización (presente como solvatos).

En la modalidad preferida, un compuesto de fórmula I se prepara de acuerdo con o en analogía con el proceso y las etapas de proceso definidas en los ejemplos.

La dosificación del ingrediente activo depende de una variedad de factores que incluyen el tipo, especies, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la afección a ser tratada, la ruta de administración; la función hepática y renal del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico o veterinario medianamente experto en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la droga requerida para evitar, contrarrestar o detener el progreso de la afección. La precisión óptima en alcanzar la concentración de droga dentro del rango que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en las cinéticas de la disponibilidad de la droga para los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de una droga.

La dosis de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de esta a ser administrada a animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de de aproximadamente 70 kg de peso corporal, está preferiblemente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 5 g, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.5 g, más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg por persona por día, dividido preferiblemente en 1 a 3 dosis únicas que pueden, por ejemplo, ser del mismo tamaño, usualmente, niños que reciben la mitad de la dosis del adulto.

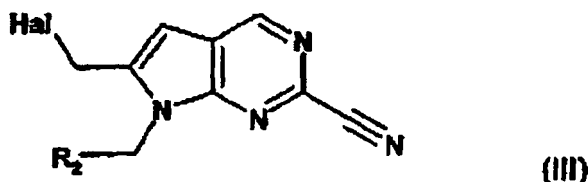
La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva en el tratamiento de uno de los trastornos mencionados anteriormente, del compuesto de la fórmula I o un N-óxido o un tautómero de este junto portadores farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal administración parenteral y que pueden ser orgánicos o inorgánicos sólidos o líquidos. Se utilizan para administración oral especialmente los comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden en ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Los comprimidos que también comprenden aglutinantes, por ejemplo silicato de aluminio magnesio, almidones, tales como maíz, trigo o almidón de arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y si se desea por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o una sal de estos, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, tintes, sonorizantes y endulzantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente de la presente invención en la forma de composiciones administrables parenteralmente o en la forma de soluciones de infusión. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes de humectación y/o emulsificadores, solubilizantes, sales para regulación de la presión osmótica y/o amortiguadores. Las actuales composiciones farmacéuticas, que pueden, si se desea, comprender otras sustancias farmacológicamente activas se preparan en una forma conocida *per se*, por ejemplo por medio de mezcla convencional, granulación, confección, disolución o procesos de liofilización, y comprenden aproximadamente de 1% a 95%, especialmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de ingredientes activos.

Materiales de partida

Los nuevos materiales de partida y/o intermedios, así como también procesos para la preparación de estos, son de la misma manera objeto de esta invención. En la modalidad preferida, tales materiales de partida se utilizan y las condiciones de reacción seleccionan para permitir que se obtengan los compuestos preferidos.

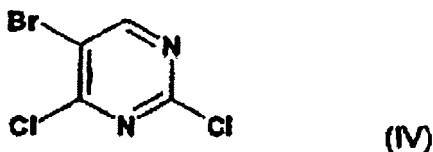
Los materiales de partida de la fórmula II y III se conocen, están disponibles comercialmente, o se puede sintetizar en analogía A o de acuerdo con los métodos que se conocen en la técnica o se describen en los ejemplos.

En particular, una pirrol pirimidina de fórmula III



en donde R₂ tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I y Hal denota halo, se puede preparar por la siguiente secuencia de reacción.

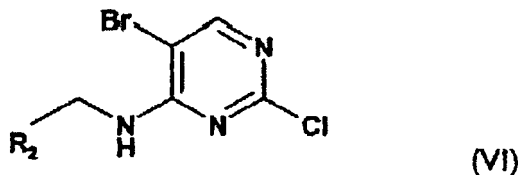
En una primer etapa, una pirimidina de fórmula IV



se hace reaccionar con una amina de fórmula V,

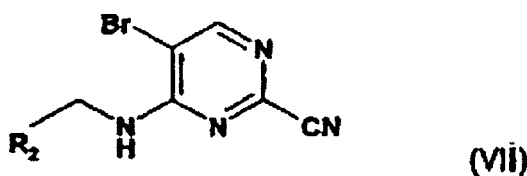


en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I, en una forma conocida como tal, por ejemplo al agregar a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente $+10^\circ\text{C}$, por ejemplo aproximadamente 0°C , la amina de fórmula V en forma de gota a una solución de la pirimidina de fórmula IV en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C_1-C_3 , y permitir que la solución reaccione a una temperatura entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 30°C , por ejemplo aproximadamente 20°C , durante un periodo de aproximadamente 3 a 12 horas, proporcionando una pirimidina de fórmula VI



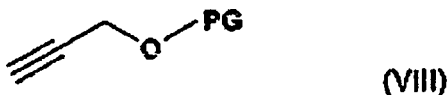
en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I.

En una segunda etapa, la pirimidina de fórmula VI, en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I, se hace reaccionar con un cianuro, por ejemplo cianuro sodio o potasio, en un disolvente adecuado en una forma conocida *per se*, proporcionando el derivado 2-ciano-pirimidina de fórmula VII,

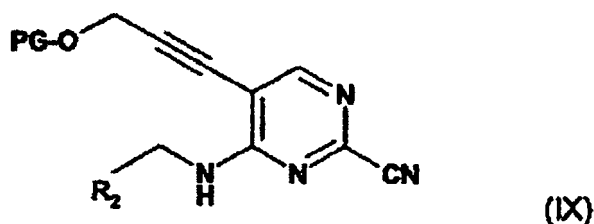


en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I.

En una segunda etapa, el derivado 2-ciano-pirimidina de fórmula VII, en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula VIII

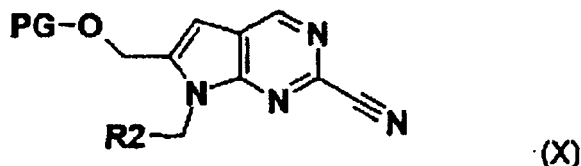


en donde PG denota un grupo protector adecuado, que es estable bajo las condiciones de la reacción de acoplamiento, en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, por ejemplo en la presencia de un catalizador de paladio (II), yoduro de cobre (I) y una base adecuada, por ejemplo una trialkil amina similar a trietilamina, que presenta el derivado 2-ciano-pirimidina de fórmula IX,



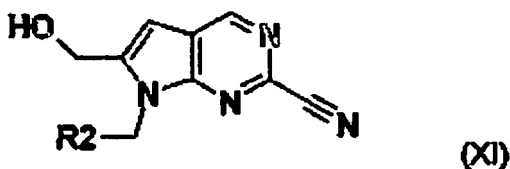
en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I y PG denota un grupo protector.

La ciclización del derivado 2-ciano-pirimidina de fórmula IX, en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I y PG denota un grupo protector, se puede lograr, por ejemplo, al agregar 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a una temperatura de entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 120°C, por ejemplo aproximadamente 100°C, a una solución del derivado 2-ciano-pirimidina de fórmula IX en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, y mantener la mezcla a aproximadamente tal temperatura durante un periodo de aproximadamente 0.5 a 2 horas, por ejemplo 1 hora, que presenta una hidroximetil pirrolo pirimidina protegida de fórmula X,



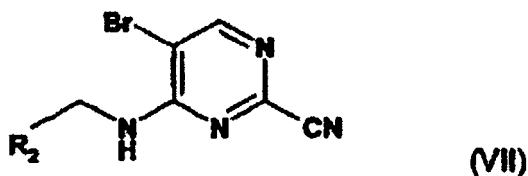
en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I y PG denota un grupo protector.

El grupo protector PG se puede separar bajo condiciones conocidas *per se* para suministrar la hidroximetil pirrolo pirimidina no protegida de fórmula XI,

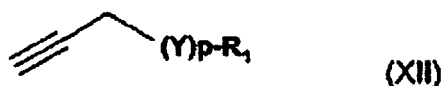


en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I. Dicha hidroximetil pirrolo pirimidina de fórmula XI se puede convertir en la pirrolo pirimidina deseada de fórmula III por reacciones de sustitución estándar reemplazando el grupo hidroxilo por un grupo halo.

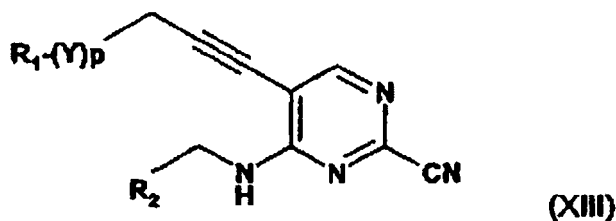
Alternativamente, el derivado 2-ciano-pirimidina de fórmula VII,



en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I, se puede hacer reaccionar bajo condiciones adecuadas conocidas *per se*, por ejemplo aquellas condiciones para la preparación de un compuesto de fórmula IX mencionado anteriormente, con un compuesto de fórmula XII



en donde R_1 , Y y p tienen los mismos significados como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I, que presenta un compuesto de fórmula XIII,



en donde R_1 , R_2 , Y y p tienen los mismos significados como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I.

La ciclización del derivado 2-ciano-pirimidina de fórmula XIII, en donde R₁, R₂, Y y p tienen los mismos significados como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I, se puede lograr, por ejemplo, al agregar 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a una temperatura de entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 120°C, por ejemplo aproximadamente 100°C, a una solución del derivado 2-ciano-pirimidina de fórmula XIII en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, y mantener la mezcla a aproximadamente tal temperatura durante un periodo de aproximadamente 0.5 a 2 horas, por ejemplo 1 hora, que presenta directamente una hidroximetil pirrolo pirimidina protegida de fórmula I.

Compuestos particularmente preferidos de la invención son los compuestos de los Ejemplos.

La presente invención se relaciona con métodos para utilizar un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones farmacéuticas de estos, en mamíferos para inhibir la catepsina S, y para el tratamiento de afecciones dependientes de la catepsina S, tales como las afecciones dependientes de la catepsina S, descritas aquí, por ejemplo dolor neuropático o inflamatorio crónico.

Particularmente la presente invención se relaciona con un método para inhibir selectivamente la actividad de catepsina S en un mamífero que comprende administrar a un mamífero en necesidad de este una cantidad inhibidora de catepsina S efectiva de un compuesto de fórmula I.

Más específicamente tal se relaciona con un método para tratar dolor neuropático o inflamatorio crónico. (y otras enfermedades como se describió anteriormente) en mamíferos que comprende administrar a un mamífero en necesidad de este una cantidad efectiva correspondiente de un compuesto de fórmula I.

Ejemplos

Los ejemplos siguen sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de esta.

Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique de otra manera, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo MS, IR, NMR).

Abreviaturas

Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica y, en particular, tienen los significados suministrados adelante.

Ac	acetilo
aq.	Acuoso
Boc	terc-butoxicarbanilo
conc.	Concentrado
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DEAD	dietil azodicarboxilato
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
FC	cromatografía flash
Me	metilo
Min	minutos
MS	espectroscopia de masa
NMR	resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo

ES 2 297 378 T3

RP-HPLC	cromatografía líquida de alta presión de fase inversa
ta	temperatura ambiente
5 sat.	Saturado
soln.	Solución
10 TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TsOH	ácido toluensulfónico

15 Ejemplo A

6-Bromometil-2-ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin

En 0°C, una soln. de CBr₄ (56.1 g, 0.17 mol) en CH₂-Cl₂ seco (150 mL) se agrega en forma de gota durante 15 min a una soln. de la etapa A.5 (20.65 g, 84.5 mmol) y Ph₃P (44.2 g, 0.17 mol) en CH₂-Cl₂ seco (150 mL). Después de agitar durante 30 min a 0°C, la mezcla se calienta a ta, se agita durante 3 h. La mezcla se diluye con CH₂-Cl₂ (300 mL), se lava con soln. de NaHCO₃ aq. sat. (150 mL) y solución salina (150 mL), y se seca (MgSO₄). La capa orgánica se trata con SiO₂ (70 g), se evapora, y el residuo se carga en una columna de gel de sílice. FC (800 g de gel de sílice; hexano/EtOAc 7:4) da el compuesto del título como un sólido amarillo; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98-1.11 (m, 2H), 1.18-1.45 (m, 5H), 1.64-1.89 (m, 6H), 4.40 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

Etapa A.1

(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2-ciclohexil-etil)-amina

Se agrega en forma de gota 2-ciclohexil-etilamina (40.3 g, 320 mmol) a 0°C durante 20 min a una soln. de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (51 g, 224 mmol) en MeOH (200 mL). Después de agitar durante 20 min a 0°C, la mezcla se calienta a ta, se agita durante 11 h, y se evapora. El residuo se suspende en 200 ml de CH₂-Cl₂, se lava con agua y solución salina, se seca (MgSO₄), y se evapora. El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5:1) para dar el producto del título; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90-1.01 (m, 2H), 1.10-1.41 (m, 5H), 1.55 (q, 2H), 1.61-1.80 (m, 4H), 3.52 (q, 2H), 5.43 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H).

Etapa A.2

5-Bromo-4-(2-ciclohexil-etilamino)-pirimidina-2-carbonitrilo

A ta, a una soln. acuosa (5 mL) de NaCN (1.27 g, 25.9 mmol) se agrega sucesivamente DMSO (50 mL), DABCO (0.24 g, 2.16 mmol), y el producto de la etapa A.1 (6.9 g, 21.6 mmol). La mezcla se agita durante 11 h a 60°C, se vierte en agua helada, se extrae con EtOAc, se seca (MgSO₄), y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice. (hexano/EtOAc 4:1) para dar el producto del título.

Etapa A.3

2-Ciano-4-(2-ciclohexil-etil)amino-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-pirimidina

A ta, una soln. del producto de la etapa A.2 (25.0 g, 89.9 mmol) y 2-prop-2-iniloxi-tetrahidropiran (13.6 ml, 97.02 mmol) en DMF seco (420 mL) se trata con Et₃N (56.5 ml, 40.5 mmol), CuI (0.78 mg, 4.05 mmol), y (Ph₃P)₂ PdCl₂ (1.4 g, 2.02 mmol). La mezcla se agita durante 3 h a 70°C, se vierte en agua helada, se extrae con EtOAc, se lava con solución salina, se seca (MgSO₄), y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice (1800 g de gel de sílice; hexano/EtOAc 2:1) para dar el compuesto del título; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90-1.02 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 5H), 1.48-1.91 (m, 12H), 3.49-3.60 (m, 3H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.86 (t, 1H), 5.88 (brt, 1H), 8.19 (s, 1H).

Etapa A.4

7-(2-ciclohexil-etil)-6-hidroximetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ol

A ta, una soln. del producto de la etapa A.3 (23.1 g, 62.69 mmol) en DMF seco (400 mL) se trata con DBU (11.3 ml, 75.23 mmol), se agita durante 1 h a 100°C, se vierte en agua helada, se extrae con EtOAc, se lava con H₂O, se seca (MgSO₄), y se evapora. El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5:1) para dar el compuesto del título; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93-1.08 (m, 2H), 1.12-1.40 (m, 5H), 1.48-1.91 (m, 12H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.94 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

Etapa A.5

7-(2-ciclohexil-etil)-6-hidroximetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ol

5 A ta, una soln. de la etapa A.4 (21.4 g, 58.08 mmol) en MeOH (200 mL) se trata con TsOH·H₂O (1.1 g, 5.78 mmol), se agita durante 11 h y se evapora. El residuo se diluye con CH₂-Cl₂ y se lava con agua y NaHCO₃ aq. sat. El extracto orgánico se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

10 Ejemplo B

Al repetir los procedimientos descritos bajo el Ejemplo A utilizando condiciones y materiales de partida apropiados los siguientes compuestos de la fórmula 1 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 1.

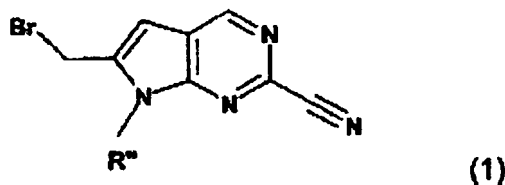


TABLA 1

Ej.	R''	R _f (solvente)	NMR (400MHz, δ)
B1		0.20 (n-hexano: AcOEt=4:1)	CDCl ₃ 1.09(s, 9H), 1.70-1.78(m, 2H), 4.35- 4.42 (m, 2H), 4.64(s, 2H), 6.70(s, 1H), 8.96(s, 1H)
B2		0.15 (n-hexano: AcOEt=4:1)	CDCl ₃ 3.18(t, 2H), 4.25(s, 2H), 4.58(t, 2H), 6.64(s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.25(d, 2H), 8.97(s, 1H)

Ejemplo C

Derivados de Fenol

Ejemplo C.1

3-Fluoro-4-hidroxi-N-propil-benzamida

50 A la solución de ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (5 g, 32 mmol) y propilamina (3.1 ml, 38 mL) en DMF (250 mL), HOAt (5.2 g, 38 mmol) y WSCI.HCl (7.2 g, 38 mmol) se agregan a 0°C. La mezcla de reacción se agita a ta durante 15 h y se apaga con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O, solución salina y se seca sobre sulfato de magnesio. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; diclorometano y 3% de MeOH en diclorometano) da 4.8 g del producto deseado; R_f = 0.76 (diclorometano: MeOH = 8:2).

Ejemplo C.2

3-Hidroxi-N-propil-benzamida

60 A una solución de ácido 3-hidroxi-benzoico (430 mg, 3.6 mmol) en THF (5 mL) se agregan SOCl₂ (0.4 mL) y DMF (2 gotas). La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche. La mezcla se divide en mitades, y a esta mezcla se agregan Et₃N (0.42 mL) y la amina correspondientes. Después la mezcla se agita a ta durante la noche, esta se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran para dar el producto.

Ejemplo D

Ejemplo D.1

5 *(4-Hidroxi-fenil)-piperidin-1-il-metanona*

A una solución de tolueno (6 mL) se agrega trimetilaluminio (1M en hexano, 3 mL), piperidina (3 mmol) a ta. La mezcla se agita durante 0.3 h a ta. Se agrega etil éster de 4-hidroxibenzoico y se agita durante 1 h a 100°C. La mezcla de reacción se diluye con agua y se agrega KOH 8N aq. Luego la mezcla de reacción se acidifica con HCl conc. aq. y se extrae con diclorometano (3 veces). La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto del título.

Ejemplo D.2

15 *4-Hidroxi-N-piridin-3-ilmetil-benzamida*

A una solución de DMF/H₂O (20 mL/7 mL) se agrega ácido 4-benciloxi-benzoico (1 g), 3-metil-amino piridina (710 mg), HOAt (715 mg), WSCD HCl (1 g). La mezcla se agita durante 3 h a ta, se diluye con agua helada. El precipitado blanco se recolecta por filtración. A una solución del producto anterior en metanol se agrega Pd/C, y la mezcla se agita durante 12 h bajo atmósferas de H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celita y se concentra para dar el compuesto del título.

Ejemplo E

25 *Derivados de Azepin*

Ejemplo E.1

30 *7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona y 7-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona*

A una solución caliente de 6-metoxi-1-tetalona (1 g) en ácido tricloroacético (10 g) se agrega azida de sodio (553 mg) a 70°C, y la mezcla se mantiene con agitación durante 4 h. La mezcla de reacción se diluye con agua helada y se neutraliza con carbonato de potasio, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava sucesivamente con agua y NaCl aq. saturado se seca sobre MgSO₄, se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (después) en 49% de rendimiento y 7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona en 27% de rendimiento.

Ejemplo E.2

40 *7-Hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona*

A una solución de 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (520 mg) en diclorometano (3 mL) se agrega tribromuro de boro en diclorometano (1M en diclorometano) a 0°C y se agita durante 2.5 h a ta. La mezcla de reacción se diluye con agua y se neutraliza con carbonato hidrógeno de sodio aq. El precipitado blanco en la mezcla se recolecta por filtración. El precipitado se seca *in vacuo* proporcionando el compuesto del título.

Ejemplo F

50 *Síntesis de derivados de 4-pirrolidinil-fenol*

Una mezcla de 4-amino-2-fluoro-fenol (3.4 mmol) y γ -butirolactona (3.57 mmol) con 90 ml de HCl conc. se calienta a 190°C y se agita durante 1.5 h. Después de enfriar a ta la mezcla de reacción se diluye con THF y NaHCO₃ aq. se extrae con AcOEt, y se seca sobre Na₂SO₄. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano (3:1) da 1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-pirrolidin-2-ona.

Ejemplo G

65 *Síntesis de derivado de 4-pirrolidinil-fenol*

Se disuelve 4-yodofenol (1.0 mmol) en 3 ml de dioxano. A la solución se agrega 3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona (1.2 mmol), K₂CO₃ (2.0 mmol), y N,N'-dimetiletileno diamina a ta. La mezcla de reacción se calienta y se agita durante 14 h a 110°C bajo N₂, y luego se filtra a través de celita. La mezcla resultante se diluye con AcOEt y NaHCO₃ aq. se extrae con AcOEt, se seca sobre Na₂SO₄. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano (3:1) da 1-(4-hidroxi-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona como un sólido café.

ES 2 297 378 T3

Ejemplo H

terc-butil éster de ácido 4-(4-Hidroxi-fenil)-piperidina-1-carboxílico

- 5 Una solución del producto de la etapa H.1 (2 g) en HCl 1M en EtOAc se agita durante 0.5 h bajo reflujo, y se concentra *in vacuo*. El residuo se suspende en éter de dietilo, y polvo blanco se recolecta por filtración. A una solución del polvo en metanol (100 mL) se agrega Pd/C (10% p/p, 200 mg) y se agita durante 18 h bajo atmósfera H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de almohadilla de celita, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar el producto
- 10 crudo. A una solución del producto crudo (300 mg) en DMF se agrega Boc₂O (305 mg) y Et₃N, y se agita durante 5 h a ta. La mezcla de reacción se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas se combinan, se lavan sucesivamente con H₂O, NaCl aq. se secan sobre MgSO₄, y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar el producto puro; R_f = 0.56 (n-hexano; EtOAc = 1:1).

Etapa H.1

15

1-Bencil-4-(4-benciloxi-fenil)-piperidin-4-ol

- A una solución de 1-Benciloxi-4-bromo-benceno (5 g) en tetrahidrofurano (100 mL) se agrega n-butilitio (1.6 M en hexano, 13 mL) a -78°C y se agita durante 0.5 h a -78°C. A la mezcla se agrega 1-bencil-piperidin-4-ona en
- 20 tetrahidrofuranos (3.6 g en 20 mL) a -78°C, y mantener con agitación a -78°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluye con NH₄Cl aq., luego se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y NaCl aq., se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna para dar el producto puro; R_f = 0.15 (n-hexano; EtOAc = 1:1).

25

Ejemplo I

terc-butil éster de ácido 4-(4-Hidroxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

- 30 A una solución del producto del Ejemplo H (2 g) en metanol (50 mL) se agrega Pd/C (10% p/p, 200 mg) y se agita durante 9 h bajo atmósfera H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se agrega HCl (1M en EtOH, 50 mL) y se agita bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* para dar producto
- 35 crudo. A una solución del producto crudo en MeOH/THF/H₂O (10 ml/5 ml/10 mL) se agrega NaHCO₃ (hasta pH = 9), Boc₂O a 0°C y mantener con agitación durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se evapora, se neutraliza con ácido cítrico aq., y se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas se combinan, se lavan sucesivamente con H₂O, NaCl aq., se secan sobre MgSO₄, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar el producto puro; R_f = 0.60 (n-hexano; EtOAc = 1:1).

Ejemplo J

1-[4-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

- 45 A una solución del producto de la etapa J.1 (1 g) en metanol (100 mL) se agrega Pd/C (10% p/p sobre carbón activado, 0.1 g), y se agita durante 11 h bajo atmósfera H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentra para dar el compuesto del título; R_f = 0.23 (diclorometano:metanol = 9:1).

Etapa J.1

50

1-[4-(4-Benciloxi-3-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

- A una solución de 1-benciloxi-4-bromo-2-fluoro-benceno (1 g), 1-acetil piperazina (0.55 g) y terc-butoxido de sodio (0.51 g) en tolueno (70 mL) se agrega tri-o-tolil-fosfano (0.05 g) y Pd₂(dba)₃ (0.16 g) bajo atmósfera N₂, se
- 55 agita durante 4 h bajo reflujo. La mezcla de reacción se diluye con H₂O, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y cloruro de sodio aq., se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el producto puro; R_f = 0.29 (diclorometano:metanol = 9:1).

Ejemplo K

terc-butil éster de ácido 4-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico

- 65 A una solución del producto de la etapa K.1 (2.8 g) en metanol (100 mL) se agrega Pd/C (10% p/p sobre carbón activado), y se agita durante 12 h bajo atmósfera H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celita. El filtrado se concentra para dar el producto del título; R_f = 0.13 (n-hexano:EtOAc = 4:1).

ES 2 297 378 T3

Etapa K.1

terc-butil éster de ácido 4-(4-Benciloxi-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carboxílico

- 5 A una solución de 1-Benciloxi-4-bromo-2-fluoro-benceno (3 g), terc-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico (2.36 g) y terc-butoxido de sodio (1.54 g) en tolueno (210 mL) se agrega tri-*o*-tolil-fosfalano y Pd₂(dba)₃ (0.49 g) bajo atmósfera de N₂ se agita durante 11 h a 80°. La mezcla de reacción se diluye con H₂O, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y cloruro de sodio aq., se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el producto del título; R_f =
10 0.19 (n-hexano:EtOAc = 4:1).

Ejemplo L

(4-Prop-2-inil-fenil)-metanol

- 15 A una suspensión de polvo de Mg (19.3 mmol) y una pieza de yodo en THF (10 mL) se agrega (4-bromo-benciloxi)-trimetil-silano (16.0 mmol) en THF (20 mL) a ta y la mezcla se agita a 85°C durante 0.5 h. Se agrega bromuro de cobre (I) (1.60 mmol) a ta, luego se agrega metoxialeno (16.0 mmol) en THF (10 mL) a 0°C y la mezcla se agita a ta durante 5 h. La mezcla se vierte en cloruro de amonio saturado, se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con solución
20 de HCl 1 N, H₂O, y solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. La cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:9) da el compuesto del título; R_f = 0.4 (CH₂-Cl₂:AcOEt = 3:2).

Ejemplo M

- 25 *1-Cloro-4-prop-2-inil-benceno*

- Una mezcla de metil propargiléter (50.0 g, 714 mmol) y *t*-BuOK (4.0 g, 36 mmol) se refluje bajo N₂ durante 1 h. La mezcla se destila para producir un aceite incoloro de metoxialeno (50 g, cuant.). A una solución de dicho metoxialeno (42 mL, 50 mmol) y CuBr (720 mg, 5 mmol) en 200 ml de dietiléter se agrega en forma de gota una
30 solución 1 M de bromuro *p*-clorofenil de magnesio en dietiléter (50 mL, 50 mmol) a 0°C bajo N₂. Después se agita durante 1 h a ta, se agrega 150 ml de solución de NH₄Cl, y la mezcla se extrae con éter y se lava solución de NHCO₃ sat. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna eluyendo solo con hexano para dar 1-cloro-4-prop-2-inil-benceno como un aceite amarillo.

- 35 Ejemplo N

1-Fluoro-4-prop-2-inil-benceno

- 40 1-Fluoro-4-prop-2-inil-benceno se sintetiza a partir de bromuro de *p*-fluorofenil magnesio y metoxialeno por el procedimiento como se describe bajo el Ejemplo M.

Ejemplo O

1-(4-Prop-2-inil-fenil)-pirrolidin-2-ona

- 45 Se calienta 4-prop-2-inil-fenilamina (2.0 mmol) y *g*-butirolactona (2.0 mmol) en HCl conc. a 190°C y se agita durante 1 h. Después de enfriar a ta la mezcla de reacción se diluye con NaHCO₃ aq. se extrae con AcOEt, y se seca sobre Na₂SO₄. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano (1:1) da 1-(4-prop-2-inil-fenil)-pirrolidin-2-ona.

- 50

Ejemplo P

*6-(4-Cloro-bencil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-2-carbonitrilo*

- 55 Se disuelve 5-Bromo-2,4-dicloropirimidina en NH₃/MeOH y se agita a ta, y el disolvente se remueve bajo presión reducida. El sólido resultante se lava con H₂O y se seca *in vacuo* para dar el sólido blanco de 5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamina en rendimiento cuantitativo. El sólido blanco se disuelve en DMSO/H₂O. A la solución se agregan DABCO y NaCN, luego la mezcla resultante se calienta a 60°C. La mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄. Cromatografía flash sobre gel de
60 sílice utilizando AcOEt-Hexano da 4-amino-5-bromo-pirimidina-2-carbonitrilo como sólido blanco. A una solución del producto anterior en DMF se agregan 1-cloro-4-prop-2-inil-benceno, (PPh₃)₂ PdCl₂ y CuI bajo N₂. La solución resultante se agita a 80°C, y luego se agrega NH₄Cl aq sat en la mezcla. Después se agita durante 1 h adicional, la mezcla se extrae con AcOEt dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHCO₃ aq, y se secan sobre Na₂SO₄. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano da el compuesto del título.

- 65

ES 2 297 378 T3

Ejemplo Q

5-Yodo-3,3-dimetil-pent-1-eno

- 5 Se disuelve 3,3-dimetil-pent-4-en-1-ol (0.77 mmol) en 10 ml de $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$, y luego la solución se enfría por debajo de 0°C . A la solución fría se agregan PPh_3 (0.92 mmol), piridina (0.85 mmol), y yodo (0.92 mmol) y luego se agita a 0°C a ta durante 16 h. Después de adición de solución de Na_2SO_3 aq., la mezcla se extrae con Et_2O dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con H_2O , y se secan sobre Na_2SO_4 . Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando *n*-hexano da el yoduro como un aceite incoloro.

Ejemplo R

1-(2-Bromo-etil)-4-metil-benceno

- 15 A una solución de 2-p-tolil-etanol (1 g, 7.30 mmol) en $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ (20 mL) se agregan PPh_3 (1.94 g, 7.40 mmol) y NBS (1.32 g, 7.40 mmol) a -15°C . La mezcla de reacción se agita a -15°C a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apaga por la adición de NaHCO_3 acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrae con $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, y se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (*n*-hexano:AcOEt = 1:1) para dar el compuesto del título.

Ejemplo S

(3-Bromo-propil)-ciclopropano

- 25 A una solución de 3-ciclopropil-propan-1-ol (530 mg, 5.30 mmol) en $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ (10 mL) se agregan PPh_3 (1.42 g, 5.40 mmol) y NBS (960 mg, 5.40 mmol) a -20°C . La mezcla de reacción se agita a -20°C a ta durante la noche. La reacción se apaga por la adición de agua, y la mezcla resultante se extrae con $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, y se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Et_2O) para dar el compuesto del título.

Ejemplo T

2-hidroximetil-indan

- 35 A una solución de ácido indan-2-carboxílico (1 g, 6.20 mmol) en THF (10 mL) se agrega en forma de porción LiAlH_4 (266 mg, 7 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agita a 0°C a temperatura ambiente durante 3.5 h. La reacción se apaga por la adición de agua, y la mezcla resultante se extrae con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, y se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran *in vacuo*. para dar el compuesto del título.

Ejemplo U

1-Piperidin-1-il-pent-4-in-1-ona

- 45 A una solución de ácido 4-pentinoico (512 mg, 0.53 mmol) en benceno (10 mL) se agrega (COCl_2) (1 mL). Después se agita a ta durante 5.5 h, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo* para dar el cloruro de ácido correspondiente, que se utiliza para la siguiente reacción sin purificación adicional. A una solución de piperidina (890 mg, 10.5 mmol) en benceno (3 mL) se agrega una solución de dicho cloruro de ácido en benceno (2 mL). La mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h, y luego se diluye con EtOAc. La mezcla se lava con KHSO_4 aq. 1 M, agua, NaHCO_3 aq. saturado, agua, y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto del título.

Ejemplo V

2-But-3-inil-tiazol

- 60 A una suspensión de NaH (60%, 424 mg, 10.6 mmol) en THF (5 mL) se agrega una solución de $(\text{EtO})_2\text{P(O)}\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (2.6 g, 11.6 mmol) en THF (8 mL) a 0°C . Después se agita a 0°C durante 30 min, a esta solución se agrega una solución de 2-formiltiazol (1 g, 8.84 mmol) en THF (8 mL). La mezcla de reacción se agita a 0°C a ta durante 13 h. después la masa del disolvente se remueve *in vacuo*, el residuo se diluye con éter, se lava con KHSO_4 acuoso 1 M, agua, y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc = 5:1) para dar el éster insaturado.

- 65 A una solución de dicho éster insaturado (1.16 g, 6.33 mmol) en EtOH (15 mL) se agrega 10% de Pd sobre carbón (100 mg). La suspensión negra se agita a temperatura ambiente bajo 1 atm de H_2 durante 22 h. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita (enjuague EtOH) y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar el éster saturado.

ES 2 297 378 T3

A una solución del anterior éster saturado (1.15 g, 6.21 mmol) en $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ (10 mL) se agrega en forma de gota DIBAL (0.95 M en hexano, 6.6 mL, 6.27 mmol) a -78°C . Después se agita a -78°C durante 20 min, la reacción se apaga por la adición de KHSO_4 acuoso 1 M. La mezcla resultante se extrae con $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, y solución salina, y se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 2:1) para dar el alcohol correspondiente.

A una solución del alcohol anterior (211 mg, 1.47 mmol) en $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ (5 mL) se agrega peryodinano de Dess-Martin (750 mg, 1.76 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 30 min, y la reacción se apaga por la adición de aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso. La mezcla se extrae con éter, y la capa orgánica se lava con agua y NaHCO_3 acuoso saturado, y se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra *in vacuo* para dar el aldehído correspondiente, que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de TMSCHN_2 (2.0 M en hexano, 0.6 mL, 1.20 mmol) en THF (3 mL) se agrega en forma de gota *n*-BuLi (1.58 M en hexano, 0.76 mL, 1.20 mmol) a -78°C . Después se agita a -78°C durante 30 min, a esta solución se agrega una solución del anterior aldehído (140 mg, 0.99 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agita a -78°C a ta durante 2.5 h. Después de dilución con éter, la mezcla se lava con NH_4Cl acuoso saturado, agua, y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título.

Ejemplo W

1-(3-Bromo-bencil)-pirrolidin-2-ona

A una solución de pirrolidin-2-ona (1.03 g, 12.1 mmol) en DMF (30 mL) se agrega NaH (60%, 540 mg, 13.5 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 20 min, y luego se calienta a temperatura ambiente durante 40 min. A esta solución se agrega 1-bromo-3-bromometil-benceno (2.45 g, 9.8 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 min, y luego se calienta a temperatura ambiente durante 13 h. Después de dilución con éter, la mezcla se lava con KHSO_4 acuoso 1 M, agua, NaHCO_3 acuoso saturado, agua, y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1 a 1:2) para dar el compuesto del título.

Ejemplo X

1-Bromo-3-metoximetil-benceno

A una solución de (3-bromo-fenil)-metanol (1 g, 5.35 mmol) en THF (10 mL) se agrega NaH (60%, 257 mg, 6.43 mmol) a 0°C . Después de 13 min, a esta mezcla se agrega MeI (1 mL, 16.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 10 min, y luego se calienta a temperatura ambiente durante 50 min. La reacción se apaga por la adición de KHSO_4 acuoso 1 M, y la mezcla se diluye con éter. Después la fase dos resultante se separa, la capa orgánica se lava con solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título.

Ejemplo YA

terc-butil éster de ácido 4-Oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico

A una suspensión de 1-Fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona (1.0 g, 4.32 mmol) en diclorometano (10 mL), solución de bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y di-*t*-butildicarbonato (1.04 g, 4.76 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregan a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 1 h y se apaga con H_2O y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H_2O y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para el compuesto del título; $R_f = 0.90$ ($\text{CH}_2\text{-Cl}_2$:MeOH = 20:1) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (s, 9H), 1.63-1.71 (m, 2H), 2.50-2.65(m, 2H), 3.50-3.65(m, 2H), 3.97-4.10(m, 2H), 4.75(s, 2H), 6.74-6.76(m, 2H), 6.84-6.88(m, 1H), 7.01 (brs, 1H), 7.23-7.27(m, 2H).

Ejemplo YB

terc-butil éster de ácido 3-[2-Ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico

A una solución de 6-clorometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (600 mg, 1.98 mmol) en DMF (7 mL), se agregan terc-butil éster de ácido 4-Oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (657 mg, 1.98 mmol) e hidruro de sodio (101 mg, 2.53 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con AcOEt (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:1) para el compuesto del título; $R_f = 0.25$ (n-hexano:AcOEt = 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.97-1.49(m, 7H), 1.50(s, 9H), 1.56-1.82(m, 8H), 2.45-2.60(m, 2H), 3.50-3.65(m, 2H), 4.09-4.14(m, 2H), 4.33-4.36(m, 2H), 4.64(s, 2H), 4.87(s, 2H), 6.72-6.74(m, 2H), 6.86-6.90(m, 1H), 7.20-7.24(m, 2H), 8.94(s, 1H).

ES 2 297 378 T3

Ejemplo YC

Sal de ácido trifluoroacético 7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de terc-butil éster de ácido 3-[2-Ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (340 mg, 0.56 mmol) en diclorometano (5 mL), se agrega ácido trifluoroacético (5 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se evapora para dar el compuesto del título; $R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{-Cl}_2\text{:MeOH} = 20:1$). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.38(m, 5H), 1.65-1.83(m, 8H), 1.98-2.09(m, 2H), 2.71-2.80(m, 2H), 3.53-3.56(m, 2H), 3.94-4.02(m, 2H), 4.38-4.42(m, 2H), 4.73(s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.88-6.90(m, 2H), 7.01-7.04(m, 1H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.85(brs, 1H), 8.25(brs, 1H), 9.08(s, 1H).

Ejemplo YD

terc-butil éster de ácido 4-{7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-ciano-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico

A una solución de 6-Bromometil-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (1.0 g, 2.66 mmol) en DMF (10 mL), se agregan terc-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico (545 mg, 2.93 mmol) y carbonato de potasio (515 mg, 3.72 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con AcOEt (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:1) para dar el compuesto del título; $R_f = 0.20$ (n-hexano:AcOEt = 2:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45(s, 9H), 2.36-2.38(m, 4H), 3.12-3.15(m, 2H), 3.39-3.43(m, 6H), 4.58-4.62(m, 2H), 6.48(s, 1H), 7.01-7.03(m, 2H), 7.24-7.26(m, 2H), 8.90(s, 1H).

Ejemplo YE

5-(3-Azepan-1-il-prop-1-inil)-4-(2-ciclohexil-etilamino)-pirimidina-2-carbonitrilo

A temperatura ambiente, una soln. de B (0.49 mmol) y C (0.73 mmol) en DMF (5 mL) se trata con Et_3N (2.18 mmol), CuI (0.05 mmol), y $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0.03 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 80°C , se vierte en un agua helada, se extrae con EtOAc, se lava con solución salina, y se seca (MgSO_4). El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (AcOEt) para dar el compuesto del título como un sólido naranja; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91-1.04(m, 2H), 1.12-1.38(m, 3H), 1.49-1.79(m, 16H), 2.74(t, 4H), 3.54(t, 2H), 3.67(s, 1H), 5.77 (brs, 1H), 8.18(s, 1H). R_f 0.12(hexano/EtOAc 1:3).

Ejemplo ZA

8-Bencil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona

A una solución de 1-bencil-piperidin-4-ona (75.1 g, 0.40 mol) en tolueno (400 mL), se agregan etil éster de ácido ciano-acético (50.6 mL, 0.48 mol) y ácido acético (18.2 mL, 0.32 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se refluje durante 4 h, se apaga con agua helada y se extrae con éter de dietilo. Los extractos combinados se lavan con H_2O , solución salina y se secan sobre sulfato de sodio para dar etil éster de ácido (1-bencil-piperidin-4-ilideno)-ciano-acético en rendimiento cuant. $R_f = 0.53$ (n-hexano:AcOEt = 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.37(m, 3H), 2.58(dd, 2H), 2.64(dd, 2H), 2.79(dd, 2H), 3.15(dd, 2H), 3.55(s, 2H), 4.23-4.32(m, 2H), 7.21-7.36(m, 5H).

A una solución de etil éster de ácido (1-bencil-piperidin-4-ilideno)-ciano-acético (112.9 g, 0.40 mol) en EtOH (500 mL) y H_2O (100 mL), se agrega cianuro de potasio (64.6 g, 0.99 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 24 h. Después de remoción de EtOH, se agrega H_2O al residuo. La fase del waster se extrae con éter de dietilo. Los extractos combinados se lavan con H_2O y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar 1-bencil-4-cianometil-piperidina-4-carbonitrilo; $R_f = 0.38$ (n-hexano:AcOEt = 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.76-1.81 (m, 2H), 2.10-2.05(m, 2H), 2.23-2.39(m, 2H), 2.69(s, 2H), 2.90-2.94(m, 2H), 3.56(s, 2H), 7.21-7.38(m, 5H).

Se agregan ácido acético (56.8 mL) y ácido sulfúrico (11.8 mL) a 1-bencil-4-cianometil-piperidina-4-carbonitrilo (27.2 g, 0.114 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 125°C durante 1 h, se enfría por debajo de la temperatura ambiente y se agrega a NaOH aq. saturado para ajustar a pH 6.0. La mezcla se extrae con diclorometano. Los extractos combinados se lavan con H_2O y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para proporcionar el compuesto del título; $R_f = 0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 10:1$). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.57(m, 2H), 2.02-2.17(m, 4H), 2.59(s, 2H), 2.86-2.90(m, 2H), 3.52(s, 2H), 7.21-7.28(m, 2H), 7.30-7.37(m, 3H), 7.92(brs, 1H).

ES 2 297 378 T3

Ejemplo ZB

8-Bencil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano

- 5 A una solución de hidruro aluminio litio (3.63 g, 95.6 mmol) en THF (100 mL), se agregan lentamente una solución del producto del Ejemplo ZA (8.23 g, 31.8 mol) en THF (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se refluye durante 6 h, se apaga con Na₂SO₄ 10H₂O a 0°C.

10 Los materiales inorgánicos se remueven por filtración y THF se evapora para proporcionar el compuesto del título; Rf = 0.10 (solo acetato de etilo).

Ejemplo ZC

Clorhidrato de 2,8-Diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona

- 15 A una solución del producto del Ejemplo ZA (1.04 g, 4.02 mol) y Pd(OH)₂ (8.5 g) en un frasco de 200 ml, se agrega EtOH (80.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita bajo H₂ a temperatura ambiente durante 15 h. Los catalizadores se remueven por filtración y EtOH se evapora para dar 2,8-Diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona en el rendimiento cuant.

- 20 A una solución de 2,8-Diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona en EtOH (20 mL), a 1 M dioxane solution of HCl (10 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se evapora para proporcionar el compuesto del título; ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.76-1.79(m, 2H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.68(s, 2H), 2.88-2.96(m, 2H), 3.20-3.28(m, 2H), 8.76(brs, 1H), 9.01 (brs, 1H), 11.25(brs, 1H).

Ejemplo ZD

terc-butil éster de ácido 8-Bencil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico

- 30 A una suspensión del producto del Ejemplo ZB (5.06 g, 21.9 mmol) en diclorometano (50 mL), se agregan NaOH 1 N (50 mL) y di-*t*-butildicarbonato (6.14 g, 28.1 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 5 h y se apaga con H₂O y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para proporcionar el compuesto del título; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49(s, 9H), 1.50-1.70(m, 6H), 2.25-2.40(m, 2H), 2.45-2.55(m, 2H), 3.10-3.40(m, 4H), 3.50(s, 2H), 7.24-7.31 (m, 5H).

Ejemplo ZE

terc-butil éster de ácido 2,8-Diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico

- 40 A una solución del producto del Ejemplo ZD (7.95 g, 24.0 mol) y Pd(OH)₂ (2.4 g) en un frasco de 200 ml, se agregan EtOH (96 mL) y ácido acético (1.2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita bajo H₂ a temperatura ambiente durante 15 h. Los catalizadores se remueven por filtración y se evapora EtOH para proporcionar el compuesto del título; Rf = 0.05 (solo acetato de etilo).

Ejemplo ZF

Clorhidrato de 8-Metanosulfonil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano

- 50 A una solución del producto del Ejemplo ZE (1.12 g, 4.66 mol) en diclorometano (10 mL), se agregan trietilamina (3.88 mL) y metanosulfonilcloruro (1.08 ml, 14 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se apaga con agua helada y se extrae con diclorometano. Los extractos combinados se lavan con H₂O, solución salina y se secan sobre sulfato de sodio para terc-butil éster de ácido 8-metanosulfonil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico crudo; Rf = 0.7 (CH₂-Cl₂:MeOH = 10:1).

- 55 A una solución de dicho éster (1.32 g) en acetato de etilo (10 mL), una solución de acetato de etilo 1 M de HCl (20 mL). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, el disolvente se evapora para proporcionar el compuesto del título; ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.62-1.68(m, 4H), 1.78-1.82(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.98-3.12(m, 6H), 3.20-3.23(m, 2H), 9.49(brs, 1H), 9.59(brs, 1H).

Ejemplo ZG

Clorhidrato de 1-(2,8-Diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-etanona

- 65 A una solución del producto del Ejemplo ZE (1.12 g, 4.66 mol) en diclorometano (10 mL), se agregan trietilamina (3.88 mL) y anhídrido acético (1.32 ml, 14 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se apaga con agua helada y se extrae con diclorometano. Los extractos combinados se lavan con H₂O, solución salina y se secan sobre sulfato de sodio para terc-butil éster de ácido 8-acetil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico crudo; Rf = 0.6 (CH₂-Cl₂:MeOH = 10:1).

ES 2 297 378 T3

A una solución de dicho éster (1.34 g) en acetato de etilo (10 mL), una solución de acetato de etilo 1 M de HCl (20 mL). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, el disolvente se evapora para proporcionar el compuesto del título como un sólido; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.44-1.59(m, 4H), 1.76-1.83(m, 2H), 2.07(s, 3H), 2.96-3.06(m, 2H), 3.16-3.24(m, 4H), 3.38-3.56(m, 2H), 9.55(brs, 1H), 9.67(brs, 1H).

Ejemplo ZH

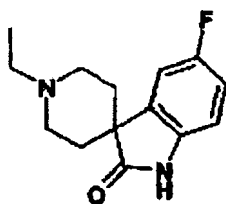
5-Fluoro-9,3-dihidro-indol-2-ona

A una solución de 2,4-difluoronitro-benceno (127 g, 0.79 mol) y dimetil malonato (210.9 g, 1.59 mol) en DMF (800 mL), se agrega carbonato de potasio (220.6 g, 1.59 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 12 h. La mezcla de reacción se agrega a tolueno (639 mL) y HCl 12 N (1200 mL) y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H_2O y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar dimetil éster de ácido 2-(5-fluoro-2-nitro-fenil)-malónico; R_f = 0.5 (n-hexano:AcOEt = 2:1).

Al éster crudo y 5% de Pd-C(10.8 g) en un frasco de 2 l, se agrega MeOH (600 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita bajo H_2 a temperatura ambiente durante 15 h. Los catalizadores se remueven por filtración y el MeOH se evapora para dar metil éster de ácido 5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico; R_f = 0.10 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

A una solución de dicho metil éster de ácido 5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico en MeOH (800 mL), se agrega HCl 6N (415 mL, 1.92 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, agrega KOH 8 N (438 mL, 1.82 mol) se a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 30 min. Se agrega HCl 12 N (66.5 mL) a la mezcla de reacción. El MeOH se evapora y el polvo blanco se filtra; R_f = 0.25 (n-hexano:AcOEt = 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.54(s, 2H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.90-6.98(m, 2H), 8.34(brs, 1H).

Ejemplo ZI



A una solución del producto del Ejemplo ZH (1.5 g, 10 mmol) en THF (160 mL), una solución de NaHMDS (solución de THF 1 M) (50 mL, 50 mmol) se agrega a -78°C. Después de agitar durante 30 min a -78°C, se agrega etil-bis-(2-cloro-etil)-amina(47.3 g, 0.18 mol) en THF (176 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente, se apaga con cloruro de amonio saturado y agua helada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se agrega etil éter al residuo para dar el polvo, que se filtra; R_f = 0.10 ($\text{CH}_2\text{-Cl}_2$:MeOH = 30:1).

Ejemplo ZJ

2-Fluoro-4-metoxi-1-nitro-benceno

A una solución de 3-fluoro-4-nitro-fenol (25.3 g, 0.16 mol) en acetona (160 mL), se agregan carbonato de potasio (41.7 g, 0.30 mol) y yoduro de metilo (20.0 mL, 0.32 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega diclorometano a la mezcla de reacción, que se filtra y se evapora. Se agrega diclorometano al residuo y los extractos combinados se lavan con H_2O y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para proporcionar el compuesto del título; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90(s, 3H), 6.72-6.79(m, 2H), 8.06-8.13(m, 1H).

Ejemplo ZK

5-Metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona

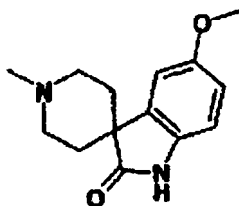
A una solución de 2-fluoro-4-metoxi-1-nitro-benceno (84.1 g, 0.49 mol) y dimetil malonato (129.9 g, 0.98 mol) en DMF (490 mL), se agrega carbonato de potasio (135.9 g, 0.98 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 12 h. La mezcla de reacción se agrega a tolueno (393 mL) y HCl 12 N (123 mL) y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar dimetil éster de 2-(5-metoxi-2-nitro-fenil)-malónico;

R_f = 0.8 (n-hexano:AcOEt = 1:1).

A dicho éster y 5% de Pd-C(7.0 g) en un frasco de 1 l, se agrega MeOH (490 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita bajo H₂ a temperatura ambiente durante 15 h. Los catalizadores se remueven por filtración y el MeOH se evapora para dar metil éster de ácido 5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico; R_f = 0.10 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

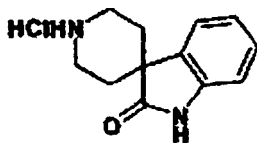
A una solución de metil éster de ácido 5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico crudo en MeOH (320 mL), se agrega HCl 6N (255 mL, 1.92 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega KOH 8 N (269 mL, 1.82 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 30 min. Se agrega HCl 12 N (41 mL) a la mezcla de reacción. El MeOH se evapora y el polvo blanco se filtra para proporcionar el compuesto del título; R_f = 0.25 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 3.51 (s, 2H), 3.78(s, 3H), 6.72-6.85(m, 3H), 7.60(brs, 1H).

Ejemplo ZL



A una solución del producto del Ejemplo ZK (1.06 g, 6.49 mmol) en THF (13 mL), se agrega una solución de NaHMDS (solución de THF 1 M) (32.5 mL, 32.5 mmol) a -78°C. Después de agitar durante 30 min a -78°C, se agrega clorhidrato de metil-bis-(2-cloro-etil)-amina (1.37 g, 7.14 mol) y la mezcla de reacción se agita durante 13.5 h a temperatura ambiente, se apaga con cloruro de amonio saturado y agua helada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se agrega etil éter al residuo para dar el polvo, que se filtra; R_f = 0.10 (CH₂-Cl₂:MeOH = 30:1) ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.66-1.78(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.44-2.47(m, 2H), 2.71-2.77(m, 2H), 3.70(s, 3H), 6.74(s, 2H), 7.01(s, 1H), 10.15(brs, 1H).

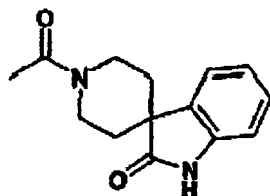
Ejemplo ZM



A una solución de 1,3-Dihidro-indol-2-ona (8.79 g, 66 mmol) en THF (50 mL), se agrega una solución de LiHMDS (solución de THF 1 M) (200 mL, 200 mmol) a -78°C. Después de agitar durante 30 min a -78°C, se agrega terc-butil éster de ácido Bis-(2-cloro-etil)-carbámico (17.5 g, 72.6 mol) y la mezcla de reacción se agita durante 21 h a temperatura ambiente, se apaga con cloruro de amonio saturado y agua helada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar producto crudo. R_f = 0.25 (CH₂-Cl₂:MeOH = 30:1) ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.43(s, 9H), 1.63-1.70(m, 4H), 3.57-3.71 (m, 4H), 6.84-6.86(m, 1H), 6.95-6.97(m, 1H), 7.17-7.19(m, 1H), 7.42-7.44(m, 1H), 10.40(brs, 1H).

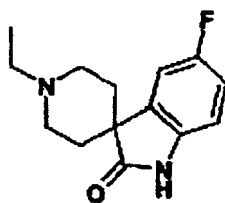
A una solución del producto crudo en acetato de etilo (20 mL), una solución de acetato de etilo 1 M de HCl (20 mL). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, el disolvente se evapora. Se agrega etil éter al residuo para dar el polvo, que se filtra; R_f = 0.05 (solo acetato de etilo); ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.87-1.90(m, 2H), 2.04-2.11(m, 2H), 3.24-3.27(m, 2H), 6.88-6.89(m, 1H), 7.00-7.04(m, 1H), 7.21-7.29(m, 2H), 9.04 (brs, 1H), 10.57(brs, 1H).

Ejemplo ZN



A una solución del producto del Ejemplo ZM (422 mg, 1.76 mmol) en diclorometano (5 mL), se agregan trietilamina (1.2 mL) y anhídrido acético (0.33 mL, 3.53 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 2 h, se apaga con agua helada y se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 5:1) para dar el producto; R_f = 0.6 (CH₂-Cl₂:MeOH = 10:1); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.79-1.95(m, 4H), 2.20(s, 3H), 3.68-3.74(m, 1H), 3.80-3.87(m, 1H), 3.98-4.22(m, 2H), 6.90-6.92(m, 1H), 7.03-7.07(m, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 8.06(brs, 1H).

Ejemplo ZO



A una solución de 1,3-dihidro-indol-2-ona (2.66 g, 20 mmol) en THF (40 mL), se agrega una solución de NaHMDS (solución de THF 1 M) (100 mL, 100 mmol) a -78°C. Después de agitar durante 30 min a -78°C, se agrega clorhidrato de etil-bis-(2-cloro-etil)-amina (4.54 g, 22 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente, se apaga con cloruro de amonio saturado y agua helada y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 5:1) para dar el producto; R_f = 0.25 (CH₂-Cl₂:MeOH = 30:1).

Ejemplo ZP

Clorhidrato de 4,4-Difluoro piperidina

A una solución de terc-butil éster de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1 g) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agrega trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (1.85 mL) a 0°C, y se agita durante 1.5 hr a ta. La mezcla de reacción se vierte en NaHCO₃ acuoso y se extrae con diclorometano.

La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y NaCl acuoso, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar un aceite incoloro.

A una solución del aceite en Et₂O (10 mL) se agrega HCl en EtOAc (4N, 5 mL) y se agita durante 1 hr a ta. El precipitado blanco en la mezcla de reacción se recolecta por filtración para dar el producto puro; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ(ppm)); 2.23-2.236(m, 4H), 3.17-3.28(m, 4H), 9.54(brs, 2H).

Ejemplo ZQ

Clorhidrato de 3-(S)-fluoro-pirrolidina

A una solución de terc-butil éster de ácido 3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (200 mg) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agrega trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (236 uL) a 0°C, y se agita durante 1 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en NaHCO₃ acuoso y se extrae con Et₂O. La capa orgánica se lava sucesivamente con

ES 2 297 378 T3

H₂O y NaCl acuoso, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar un aceite incoloro.

- 5 El aceite se disuelve en HCl 4N en dioxano (5 mL) y se agita durante 1.5 hr a ta. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo ZR

10 Clorhidrato de 3,3-Difluoro piperidina

- A una solución de 1-bencil-piperidin-3-ona (1 g) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agrega trifluoruro de [bis(2-metoxietil) amino]azufre (1.84 mL) a 0°C, y se agita durante 1.5 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en NaHCO₃ acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y NaCl acuoso, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. El aceite y Pd/C (5% p/p sobre carbón activado, 100 mg) en HCl en EtOH/MeOH (50 mL) se agita durante 22 hr bajo atmósfera H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de almohadilla de celita. El filtrado se agrega HCl en EtOAc, luego se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo ZS

3,3-Difluoro-pirrolidina

- 25 A una solución de terc-butil éster de ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (1 g) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agrega trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (2 mL) a 0°C, y se agita durante 11 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en NaHCO₃ acuoso y se extrae con Et₂O. La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y NaCl acuoso, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. A una solución del aceite en Et₂O (10 mL) se agrega HCl en EtOAc (4N, 5 mL) y se agita durante 3 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*, y el residuo se suspende en Et₂O. El precipitado blanco en el Et₂O se recolecta por filtración para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo ZT

35 3-(R)-fluoro-pirrolidina clorhidrato

- A una solución de terc-butil éster de ácido 3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (200 mg) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agrega trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (236 uL) a 0°C, y se agita durante 1 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en NaHCO₃ acuoso y se extrae con Et₂O. La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y NaCl acuoso, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. El aceite se disuelve en HCl 4N en dioxano (5 mL) y se agita durante 1.5 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo ZU

7-Metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

- 50 A una solución caliente de 6-metoxi-indan-1-ona (3 g) en ácido tricloroacético (30 g) se agrega azida de sodio (1.8 g) a 70°C y, y la mezcla se mantiene con agitación durante 12 hr. La mezcla de reacción se diluye con agua helada y se neutraliza con carbonato de potasio, y se extrae con acetato de etilo (dos veces). La capa orgánica se lava sucesivamente con agua y NaCl ac. saturado se seca sobre MgSO₄, se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título; ¹H NMR(CDCl₃, δ(ppm)); 2.86(dd, 2H), 3.45-3.50(m, 2H), 3.78(s, 3H), 6.36(brs, 1H), 6.92-6.95(m, 1H), 7.06(d, 1H), 7.52(d, 1H).

Ejemplo ZV

60 Clorhidrato de 7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

- A una solución de 7-Metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (200 mg) en THF (8 mL) se agrega LiAlH₄ (76 mg) y se agita durante 3 hr bajo reflujo, y se diluye con THF. La mezcla de reacción se agrega decahidrato de sulfato de sodio y se filtra a través de almohadilla de celita. El filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se disuelve en Et₂O, luego HCl en EtOAc se agrega el Et₂O. El precipitado blanco se recolecta por filtración para proporcionar el compuesto del título; ¹H NMR(CDCl₃, δ(ppm)); 2.92(dd, 2H), 3.30-3.35(m, 2H), 3.72(s, 3H), 4.18-4.23(m, 2H), 6.81-6.86(m, 2H), 7.12(d, 1H), 9.45(brs, 2H).

ES 2 297 378 T3

Ejemplo ZW

terc-butil éster de ácido 4-(2-Oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico

5 A una suspensión de 1-Piperidin-4-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (1.0 g, 4.6 mmol) en diclorometano (10 mL), se agregan solución de bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y di-*t*-butildicarbonato (1.1 g, 5.06 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 1 h y se apaga con H₂O y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar el compuesto del título; R_f = 0.90 (CH₂-Cl₂:MeOH = 20:1) ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.60(s, 9H), 1.82-1.85(m, 2H), 2.31-2.36(m, 2H), 2.84-2.90(m, 2H), 4.25-4.45(m, 2H), 4.47-4.51(m, 2H), 7.04-7.14(m, 4H), 9.43(brs, 1H).

Ejemplo ZX

15 *terc-butil éster de ácido 4-{3-[2-Ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico*

20 A una solución de 6-clorometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (600 mg, 1.98 mmol) en DMF (7 mL), se agregan *terc*-butil éster de ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (628 mg, 1.98 mmol) e hidruro de sodio (106 mg, 2.65 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con AcOEt (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:1) para dar el compuesto del título; R_f = 0.30 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.92-0.97(m, 2H), 1.00-1.34(m, 3H), 1.50(s, 9H), 1.53-1.85(m, 10H), 2.30-2.41(m, 2H), 2.85-2.91(m, 2H), 4.31-4.54(m, 5H), 5.29(s, 2H), 6.54(s, 1H), 6.96-6.98(m, 1H), 7.02-7.12(m, 2H), 7.17-7.19(m, 1H), 8.88(s, 1H).

Ejemplo ZY

Sal de ácido trifluoroacético 7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(2-oxo-3-piperidin-4-il-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

35 A una solución de *terc*-butil éster de ácido 4-{3-[2-ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico (512 mg) en diclorometano (5 mL), se agrega ácido trifluoroacético (5 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se evapora a el compuesto del título; R_f = 0.10 (CH₂-Cl₂:MeOH = 20:1) ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95-1.03(m, 2H), 1.17-1.35(m, 4H), 1.59-1.79(m, 7H), 2.14-2.17(m, 2H), 2.86-3.01(m, 2H), 3.29-3.32(m, 2H), 3.77-3.80(m, 2H), 4.43-4.47(m, 2H), 4.79-4.85(m, 1H), 5.36(s, 2H), 6.55(s, 1H), 7.03-7.23(m, 3H), 7.46-7.47(m, 1H), 8.27(brs, 1H), 8.36(brs, 1H), 8.99(s, 1H).

Ejemplo 1

45 *7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-(2,4-difluoro-fenoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo*

50 Se disuelven 6-Bromometil-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (Ejemplo A; 0.1 g, 0.27 mmol) y 2,4-difluorofenol (35 mg, 0.27 mmol) en DMF (10 mL) y se agrega carbonato de potasio (75 mg, 0.54 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agita a ta durante 15 h y se apaga con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre MgSO₄ (o Na₂SO₄) y se concentran. La cromatografía sobre gel de sílice da el producto deseado; R_f = 0.30 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1). ¹H-NMR (4.00 MHz, CDCl₃) δ: 3.18 (t, 2H), 4.63 (t, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.67-6.95 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.97 (s, 1H).

Ejemplos 2-49

Al repetir el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen aquellos del Ejemplo A y B) y condiciones los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica
adelante en la Tabla 2.

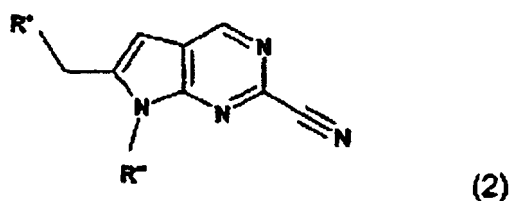
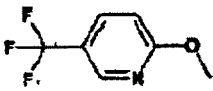
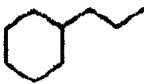
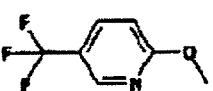
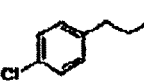
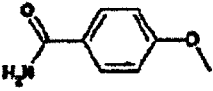
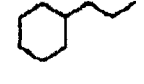
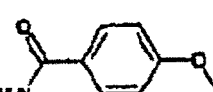
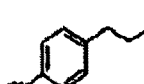
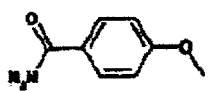
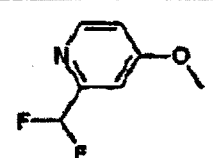
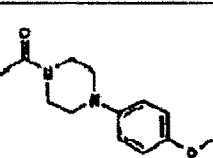
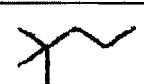


TABLA 2

Ej.	R'	R''	R ₁ (solvente)	NMR (CDCl ₃ , 400MHz, δ)
2			0.50 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.97(s, 9H), 1.66-1.70 (m, 2H), 4.34-4.38(m, 2H), 5.19(s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.72-6.77(m, 1H), 6.81-6.86(m, 1H), 6.91-6.97(m, 1H), 8.89 (s, 1H)
3			0.10 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.97-1.06(m, 2H), 1.15-1.39(m, 4H), 1.66-1.83(m, 7H), 4.37 (s, 2H), 4.38-4.41 (m, 2H), 6.60(s, 1H), 7.16 (dd, 2H), 8.47(d, 2H), 8.80(s, 1H)
4			0.31 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.96-1.02(m, 2H), 1.15-1.34(m, 4H), 1.66-1.79(m, 7H), 4.34-4.38(m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.77(s, 1H), 6.85-6.87(m, 1H), 5.97 (d, 1H), 8.20(d, 1H), 9.00 (s, 1H)
5			0.24 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.28-1.45(m, 3H), 1.58-1.84(m, 6H), 2.02-2.05(m, 2H), 4.32-4.35(m, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.72(s, 1H), 7.27-7.28(m, 1H), 8.24 (brs, 2H), 8.95(s, 1H)
6			0.29 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.17-1.43(m, 3H), 1.68-1.75(m, 4H), 1.81-1.84(m, 2H), 2.03-2.08(m, 2H), 4.29-4.32(m, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.83 (s, 2H), 8.07(s, 1H)

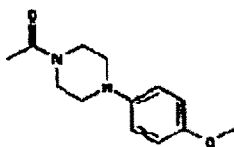
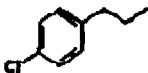
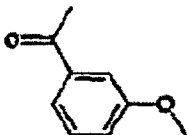
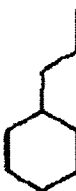
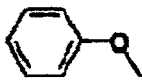
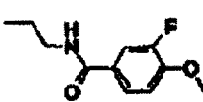
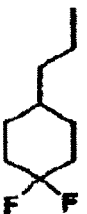
ES 2 297 378 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej.	R ¹	R ²		NMR (CDCl ₃ , 400MHz, δ)
7			0.37 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.93-1.02(m, 2H), 1.17-1.38(m, 4H), 1.54-1.79(m, 7H), 4.33-4.37(m, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.55(s, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.51-7.54(m, 1H), 7.68(s, 1H), 8.96(s, 1H)
8			0.27 (n-hexano: AcOEt=1:1)	3.09(dd, 2H), 4.58(dd, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.42(s, 1H), 6.70(d, 1H), 6.95-6.97(m, 2H), 7.23-7.27(m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 8.97 (s, 1H)
9			0.05 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.92-1.01(m, 2H), 1.13-1.37(m, 4H), 1.65-1.79(m, 7H), 4.36-4.40(m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.75(s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.83(d, 2H), 8.98 (s, 1H)
10			0.61 (CH ₂ Cl ₂ :MeO H=8:1)	3.16(t, 2H), 4.57(dd, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.93-6.95 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 7.82(d, 2H), 9.00 (s, 1H)
11			0.09 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.93(s, 9H), 1.65-1.69 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 5.23(s, 2H), 6.68(s, 1H), 6.98(d, 2H), 7.77(d, 2H), 8.91(s, 1H)
12			0.20 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.93-1.02(m, 2H), 1.14-1.38(m, 4H), 1.65-1.79(m, 7H), 4.37 (dd, 2H), 5.35(s, 2H), 6.63(t, 1H), 6.78(s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 8.55(d, 1H), 9.00 (s, 1H)
13			0.17 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.94(s, 9H), 1.64-1.69 (m, 2H), 2.07(s, 3H), 3.01 (brs, 4H), 3.57 (brs, 2H), 3.72(brs, 2H), 4.32 (m, 2H), 5.12(s, 2H), 6.62(s, 1H), 6.87(brs, 4H), 8.88(s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej.	R'	R''	R ₁ (solvente)	NMR (CDCl ₃ , 400MHz, δ)
14			0.58 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=9:1)	2.14(s, 3H), 3.07-3.18 (m, 4H), 3.64(brs, 2H), 3.79(brs, 2H), 4.57(dd, 2H), 4.86(s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.85(d, 2H), 6.92-6.98 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 8.97(s, 1H)
15			0.44 (n-hexano: AcOEt=1:2)	0.93-1.01 (m, 2H), 1.10-1.37(m, 4H), 1.65-1.79(m, 7H), 2.58 (s, 3H), 4.36-4.40(m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.75(s, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.98- 8.00(m, 2H), 8.98 (s, 1H)
16				0.93- 1.01 (m, 2H), 1.10-1.38 (m, 4H), 1.64-1.78(m, 7H), 2.62 (s, 3H), 4.37-4.41 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.76(s, 1H), 7.18- 7.21 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.62- 7.63 (m, 2H), 8.97(s, 1H)
17			0.3 (n-hexano: AcOEt=2:1)	(CDCl ₃) 1.00 (s, 9H), 1.72-1.77 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.90 - 7.06 (m, 3H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 8.96 (s, 1H)
18			0.01 (n-hexano: AcOEt=2:1)	1.21 (t, 3H), 1.25 - 1.46 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 4H), 1.82-1.90 (m, 4H), 2.04-2.13 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.01 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 8.99(s, 1H)
19			0.23 (n-hexano: AcOEt=2:1)	1.33-1.44 (m, 3H), 1.61-1.89 (m, 6H), 2.08-2.10 (m, 2H), 4.38- 4.42 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.91- 6.94 (m, 2H), 7.02- 7.06 (m, 2H), 8.98 (s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 2 (continuación)

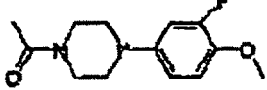
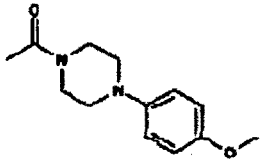
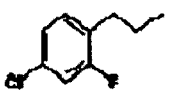
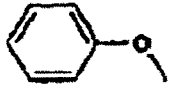
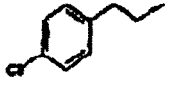
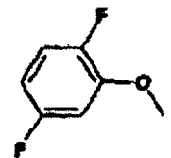
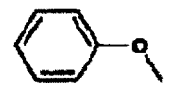
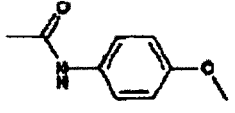
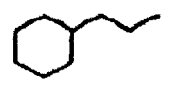
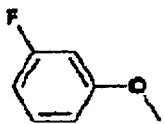
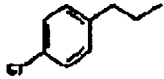
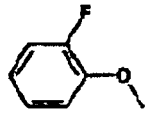
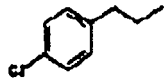
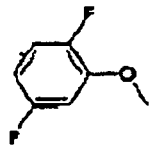
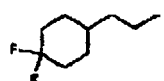
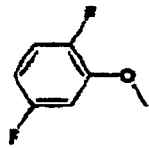
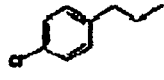
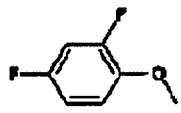
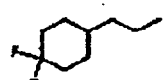
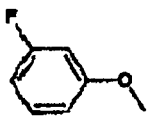
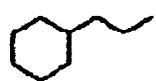
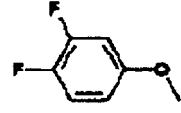
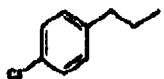
Ej.	R'	R'	MS (M+)	NMR(400MHz, δ , CDCl_3)
20			541	1.31-1.47(m, 3H), 1.66-1.78(m, 2H), 1.83-1.92(m, 4H), 2.04-2.15(m, 5H), 3.07-3.12 (m, 4H), 3.81 (t, 2H), 3.75(t, 2H), 4.46 (t, 2H), 5.22(s, 2H), 6.80-6.79(m, 3H), 6.97(t, 1H), 8.06 (s, 1H)
21			533.1	2.14(s, 3H), 3.07-3.10 (m, 4H), 3.21 (t, 2H), 3.63 (brs, 2H), 3.76(brs, 2H), 4.60(t, 2H), 4.98(s, 2H), 6.66(s, 1H), 6.86-7.04 (m, 7H), 8.95(s, 1H)
22			389.0	3.16(t, 2H), 4.57(t, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.68(s, 1H), 6.91-6.93(m, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.03-7.06(m, 1H), 7.21(d, 2H), 7.32-7.38(m, 2H), 8.08 (s, 1H)
23			371.1	1.02(s, 9H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.67-6.73(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.81-6.85(m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)
24			321.0	0.97(d, 6H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.72-1.78(m, 2H), 4.38(t, 2H), 5.25(s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 7.02-7.08(m, 1H), 7.32-7.34(m, 2H), 8.96 (s, 1H)
25			417.1	0.93-1.02(m, 2H), 1.11-1.28(m, 3H), 1.29-1.37(m, 1H), 1.64-1.79(m, 7H), 2.19 (s, 3H), 4.38(t, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.16(br, 1H), : 7.45(d, 2H), 8.97(s, 1H),

TABLA 2 (continuación)

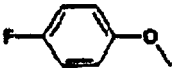
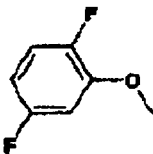
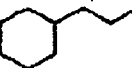
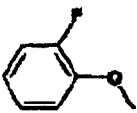
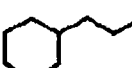
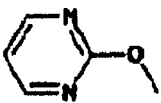
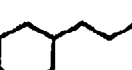
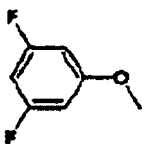
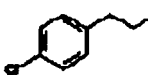
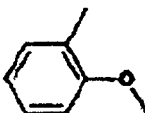
Ej.	R'	R'	MS (M+)	NMR(400MHz, δ , CDCl_3)
26			454.0	0.93-1.02(m, 2H), 1.14-1.27(m, 3H), 1.29-1.39(m, 1H), 1.65-1.80(m, 7H), 2.98(s, 3H), 4.39(t, 2H), 5.23(s, 2H), 6.30(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.99(d, 2H), 7.24(d, 2H), 8.98(s, 1H).
27			418.1	0.93-1.02(m, 2H), 1.13-1.28(m, 3H), 1.29-1.37(m, 1H), 1.69-1.80(m, 7H), 3.58(s, 2H), 4.39(t, 2H), 5.24(s, 2H), 5.51(br, 1H), 6.03(br, 1H), 6.73(s, 1H), 6.99(d, 2H), 7.25(d, 2H), 8.97(s, 1H).
28			361.1	0.93-1.01 (m, 2H), 1.13-1.27(m, 3H), 1.29-1.37(m, 1H), 1.66-1.79(m, 7H), 4.39(t, 2H), 5.24(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.03-7.06(m, 1H), 7.32-7.38(m, 2H), 8.98(s, 1H).
29			391.9	0.92-1.00(m, 2H), 1.14-1.26(m, 3H), 1.29-1.37(m, 1H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.65-1.78(m, 5H), 4.35(s, 2H), 5.40(s, 2H), 6.28(t, 1H), 6.52(s, 1H), 6.69(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.92(s, 1H).
30			407.0	3.16(t, 2H), 4.57(t, 2H), 4.84(s, 2H), 6.65(s, 1H), 6.83-6.85(m, 2H), 6.95(d, 2H), 7.00-7.04(m, 2H), 7.21(d, 2H), 8.98(s, 1H).
31			391.0	0.93-1.02(m, 2H), 1.11-1.24(m, 3H), 1.29-1.37(m, 1H), 1.69-1.79 (m, 7H), 4.39(t, 2H), 4.66(s, 2H), 5.24(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.98(d, 2H), 7.35(d, 2H), 8.96(s, 1H).

TABLA 2 (continuación)

Ej.	R'	R'	MS (M+)	NMR(400MHz, δ , CDCl ₃)
32			406.9	3.16(t, 2H), 4.56(t, 2H), 4.87(s, 2H), 6.62-6.70 (m, 3H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.95(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.26-7.31(m, 1H), 8.99(s, 1H)
33			406.9	3.19(t, 2H), 4.62(t, 2H), 4.98(s, 2H), 6.67(s, 1H), 6.95-7.04(m, 4H), 7.07-7.16(m, 2H), 7.21(d, 2H), 8.98(s, 1H)
34			433.0	1.30-1.46(m, 2H), 1.61-1.78(m, 2H), 1.82-1.90(m, 4H), 2.05-2.13(m, 2H), 4.43(t, 2H), 5.28(s, 2H), 6.68-6.74(m, 1H), 6.76(s, 1H), 6.81-6.86(m, 1H), 7.06-7.12(m, 1H), 9.00(s, 1H)
35			424.9	3.18(t, 2H), 4.60(t, 2H), 4.94(s, 2H), 6.68-6.74 (m, 3H), 7.00(d, 2H), 7.05-7.10(m, 1H), 7.22(d, 2H), 8.99(s, 1H)
36			433.0	1.32-1.49(m, 2H), 1.62-1.79(m, 2H), 1.83-1.92(m, 4H), 2.06-2.13(m, 2H), 4.46(t, 2H), 5.25(s, 2H), 6.71(s, 1H), 6.80-6.86(m, 1H), 6.88-6.94(m, 1H), 7.00-7.06(m, 1H), 8.99(s, 1H)
37			379.1	0.93-1.02(m, 2H), 1.13-1.26(m, 3H), 1.27-1.37(m, 1H), 1.64-1.79(m, 7H), 4.38(t, 2H), 5.23(s, 2H), 6.70-6.80(m, 4H), 7.28-7.32(m, 1H), 8.97(s, 1H)
38			424.8	3.16(t, 2H), 4.56(t, 2H), 4.80(s, 2H), 6.57-6.61 (m, 1H), 6.66(s, 1H), 6.71-6.78(m, 1H), 6.94(d, 2H), 7.08-7.15(m, 1H), 7.22(d, 2H), 8.99(s, 1H)

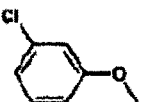
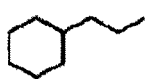
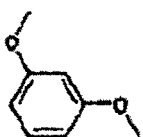
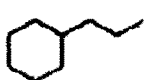
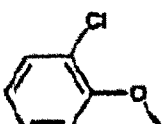
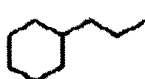
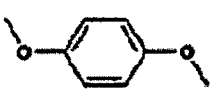
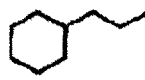
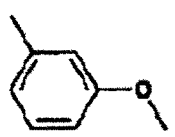
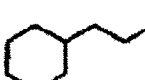
ES 2 297 378 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej.	R'	R'	MS (M+)	NMR(400MHz, δ , CDCl_3)
39			379.1	0.93-1.02(m, 2H). 1.13-1.26(m, 3H). 1.29-1.37(m, 1H). 1.67-1.79 (m, 7H), 4.39 (t, 2H), 5.20(s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.91-6.95(m, 2H), 7.01-7.05(m, 2H), 8.96(s, 1H).
40			397.0	0.94-1.04(m, 2H). 1.11-1.26(m, 3H). 1.28-1.40(m, 1H). 1.66-1.81 (m, 7H), 4.41 (t, 2H), 5.28(s, 2H), 6.67-6.73(m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.80-6.85(m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 8.97(s, 1H).
41			379.1	0.94-1.03(m, 2H). 1.11-1.29(m, 3H). 1.30-1.40(m, 1H). 1.63-1.81 (m, 7H), 4.44 (t, 2H), 5.30(s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.98-7.16(m, 4H), 8.98(s, 1H).
42			362.9	0.93-1.02(m, 2H). 1.14-1.29(m, 3H). 1.30-1.39(m, 1H). 1.52-1.57(m, 2H). 1.65-1.79(m, 5H), 4.36(t, 2H), 5.40(s, 2H), 6.48(br, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.70(d, 1H), 8.73(br, 1H), 8.97(s, 1H).
43			425.0	3.15(t, 2H), 4.58(t, 2H), 4.82(s, 2H), 6.43-6.46 (m, 2H), 6.49-6.54(m, 1H), 6.69(s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.22(d, 2H), 9.00(s, 1H).
44			375.0	0.92-1.01 (m, 2H), 1.13-1.27(m, 3H). 1.28-1.38(m, 1H). 1.64-1.79(m, 7H), 2.24 (s, 3H), 4.41 (t, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.93-6.97(m, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 8.96 (s, 1H).

ES 2 297 378 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej.	R'	R''	MS (M+)	NMR(400MHz δ , $CDCl_3$)
45			395.0	0.93-1.02(m, 2H), 1.14-1.25(m, 3H), 1.30-1.38(m, 1H), 1.64-1.79(m, 7H), 4.37(t, 2H), 5.22(s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.89(dd, 1H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 8.97(s, 1H)
46			391.1	1.01-1.10(m, 2H), 1.18-1.35(m, 3H), 1.36-1.45(m, 1H), 1.72-1.87(m, 7H), 3.68(s, 3H), 4.48(t, 2H), 5.30(s, 2H), 6.62(t, 1H), 6.67(d, 2H), 6.81(s, 1H), 7.31(t, 1H), 7.33(s, 1H), 9.05(s, 1H)
47			395.0	0.93-1.02(m, 2H), 1.13-1.25(m, 3H), 1.30-1.38(m, 1H), 1.63-1.80(m, 7H), 4.45(t, 2H), 5.30(s, 2H), 6.75(s, 1H), 6.99-7.06(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.41(dd, 1H), 8.97(s, 1H)
48			391.0	0.93-0.99(m, 2H), 1.13-1.28(m, 3H), 1.29-1.38(m, 1H), 1.64-1.80(m, 7H), 3.79(s, 3H), 4.40(t, 2H), 5.19(s, 2H), 6.71(s, 1H), 6.85-6.93(m, 4H), 8.97(s, 1H)
49			375.0	0.93-0.99(m, 2H), 1.13-1.27(m, 3H), 1.29-1.35(m, 1H), 1.64-1.77(m, 7H), 2.36(s, 3H), 4.39(t, 2H), 5.22(s, 2H), 6.71(s, 1H), 6.78-6.81(m, 2H), 6.85(d, 1H), 7.21(t, 1H), 8.96(s, 1H)

Ejemplo 50

4-{7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-ciano-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi}-3-fluoro-N-propil-benzamida

Se disuelven 6-Bromometil-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (Ejemplo A, 3.8 g, 10.1 mmol) y 3-fluoro-4-hidroxi-N-propil-benzamida (2.0 g, 10.1 mmol) en DMF (220 mL) y se agrega carbonato de potasio (2.8 g, 20.2 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agita a ta durante 3 h y se apaga con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano: acetato de etilo = 4:1, 2:1, 1:1, 1:2) da producto amarillo, que se recrystaliza de acetonitrilo para proporcionar un polvo amarillo pálido; R_f = 0.30 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1); ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.99 (s, 3H), 1.65 (q, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.41 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.94-6.05 (br, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.97-6.99 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 8.97 (s, 1H).

Ejemplos 51 a 68

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 50 utilizando condiciones y materiales de partida apropiados (que incluyen aquellos preparados en el Ejemplo C) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se

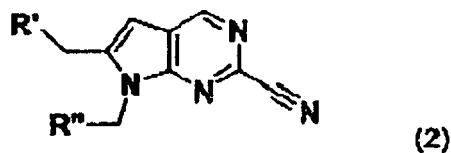
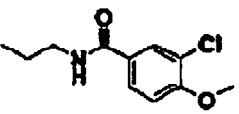
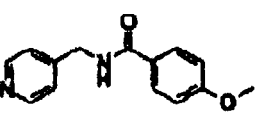
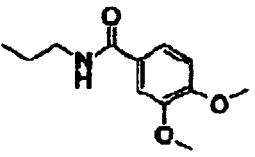
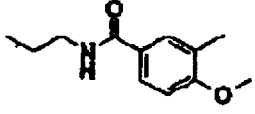
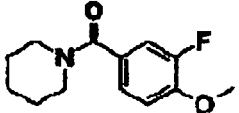
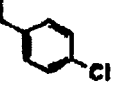
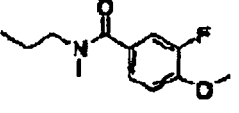
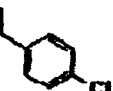


TABLA 3

Ej.	R'	R'	R _f (solvente)	NMR (400MHz, δ)
51			0.45 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	(CDCl ₃) 0.89-1.01 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.13-1.19 (m, 4H), 1.54 (brs, 3H), 1.67-1.93 (m, 6H), 2.43-2.47 (m, 6H), 3.4-3.9 (br, 4H), 4.36-4.40 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 8.97 (s, 1H)
52			0.12 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.93-1.10 (m, 4H), 1.13-1.40 (m, 4H), 1.56-1.79 (m, 14H), 2.25-2.45 (br, 6H), 3.29-3.32 (m, 2H), 4.36-4.41 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.10 (br, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.98 (s, 1H)
53			0.30	(CDCl ₃)
			(n-hexano: AcOEt=1:2)	0.94-0.99 (m, 5H), 1.11-1.43 (m, 4H), 1.61-1.80 (m, 8H), 3.40 (d, 2H), 4.39-4.43 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.94-6.05 (br, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.53-7.68 (m, 2H), 8.97 (s, 1H)

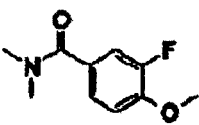
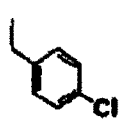
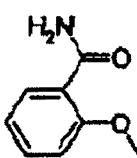
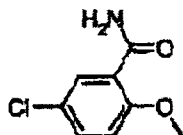
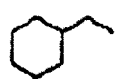
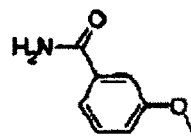
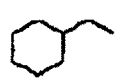
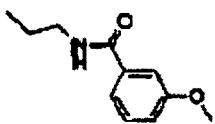
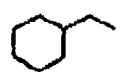
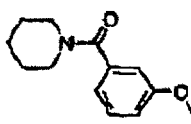
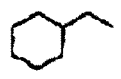
ES 2 297 378 T3

TABLA 3 (continuación)

Ej.	R'	R''	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ)
54			0.42 (n-hexano: AcOEt=1:2)	(CDCl ₃) 0.94-0.99(m, 5H), 1.11-1.43 (m, 4H), 1.61-1.80(m, 9H), 3.41 (q, 2H), 4.41-4.45 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.94-6.05 (br, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.98(s, 1H)
55			0.52 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	(CDCl ₃) 0.94-1.05(m, 2H), 1.11-1.43 (m, 4H), 1.61-1.80(m, 7H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.66 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.45-6.52 (br, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.86(d, 2H), 8.57 (d, 2H), 8.97 (s, 1H)
56			0.42 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.94-0.99(m, 5H), 1.11-1.43 (m, 4H), 1.61-1.80(m, 9H), 3.41 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.30-4.44(m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.94-6.05(br, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.96(d, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.48(s, 1H), 8.97 (s, 1H)
57			0.28 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.94-0.99(m, 5H), 1.11-1.43 (m, 4H), 1.61-1.80 (m, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.41 (q, 2H), 4.31-4.42 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.94-6.05 (br, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 8.97 (s, 1H)
58			0.12 (n-hexano: AcOEt=1:2)	(CDCl ₃) 1.67-1.88 (m, 6H), 3.18 (t, 2H), 3.39-3.63 (m, 4H), 4.61 (t, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.90-7.01 (m, 3H), 7.15-7.36 (m, 4H), 8.96 (s, 1H)
59			0.45 (n-hexano: AcOEt=1:5)	(CDCl ₃) 0.88-0.97 (br, 3H), 1.64-1.73 (br, 2H), 3.01-3.47 (br, 7H), 4.61 (t, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.90-7.01 (m, 3H), 7.15-7.26 (m, 4H), 8.96 (s, 1H)

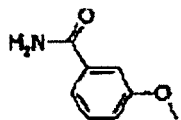
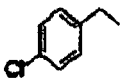
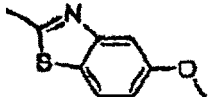
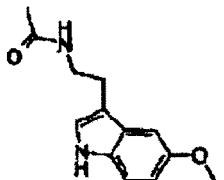
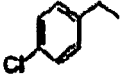
ES 2 297 378 T3

TABLA 3 (continuación)

Ej.	R'	R'	R ₂ (solvente)	NMR (400MHz, δ)
60			0.18 (n-hexano: AcOEt=1:5)	(CDCl ₃) 2.96-3.06 (br, 6H), 3.18 (t, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.94-7.01 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 4H), 8.96 (s, 1H)
61			0.24 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(DMSO-d ₆) 0.89-0.95(m, 2H), 1.12-1.27 (m, 4H), 1.59-1.67(m, 6H), 1.73(d, 2H), 4.40(t, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.02(s, 1H), 7.07(td, 1H), 7.35(d, 1H), 7.45-7.51 (m, 3H), 7.70(d, 1H), 9.17(s, 1H)
62			0.88 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	(DMSO-d ₆) 0.90-0.96(m, 2H), 1.12-1.19 (m, 3H), 1.23-1.25(m, 1H), 1.61-1.66 (m, 5H), 1.74(d, 2H), 4.39(t, 2H), 5.59(s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.40(d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.81 (br, 2H), 7.83 (d, 1H), 9.17(s, 1H)
63			0.5 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	(DMSO-d ₆) 0.91-0.95(m, 2H), 1.10-1.20 (m, 3H), 1.21-1.35(m, 1H), 1.65-1.80 (m, 7H), 4.37(t, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.02(s, 1H), 7.24(dd, 1H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.52(d, 1H), 7.61(t, 1H), 7.97(s, 1H), 9.18(s, 1H)
64			0.38 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.95-1.05(m, 2H), 1.00(t, 3H), 1.15-1.30(m, 3H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.63-1.79(m, 9H), 3.44(q, 2H), 4.36-4.41 (m, 2H), 5.30(s, 2H), 6.13(br, 1H), 6.76(s, 1H), 7.10(dod, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.54(dd, 1H), 8.97 (s, 1H)
65			0.25 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.93-0.99(m, 2H), 1.13-1.25 (m, 3H), 1.28-1.38(m, 1H), 1.45-1.60(br, 2H), 1.69-1.80 (m, 11H), 3.34(br, 2H), 3.71 (br, 2H), 4.36-4.40(m, 2H), 5.25(s, 1H), 6.73(s, 1H), 7.01-7.05(m, 3H), 7.36(t, 1H), 8.97(s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 3 (continuación)

Ej.	R'	R''	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ)
66			0.59 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	(DMSO-d ₆) 3.13(t, 2H), 4.60(t, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.97(s, 1H), 7.09(dd, 2H), 7.21-7.22(m, 1H), 7.24 (dd, 2H), 7.41(t, 2H), 7.53(d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.96(br, 1H), 9.15(s, 1H)
67			0.22 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.95-1.03(m, 2H), 1.15-1.25 (m, 3H), 1.30-1.40(m, 1H), 1.66-1.79(m, 7H), 2.84(s, 3H), 4.39-4.43(m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.77(s, 1H), 7.05(dd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.72(d, 1H), 8.98(s, 1H)
68			0.62 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	(CDCl ₃) 1.96(s, 3H), 2.95(t, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.58(dd, 2H), 4.62(t, 2H), 5.00(s, 2H), 5.56(br, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.86(dd, 1H), 7.00(dd, 2H), 7.07(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.19(dd, 2H), 7.30(d, 1H), 8.02 (br, 1H), 8.97(s, 1H)

Ejemplos 69 a 81

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 50 utilizando condiciones y materiales de partida apropiados (que incluyen aquellos preparados en el Ejemplo D) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 4

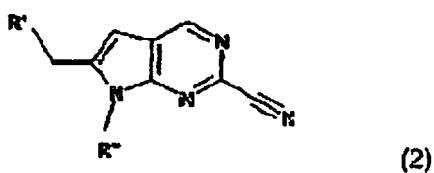
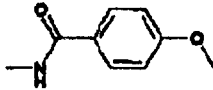
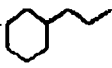
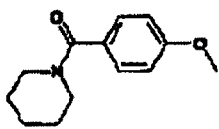
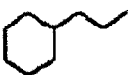
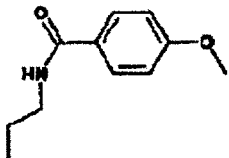
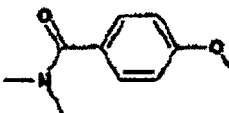
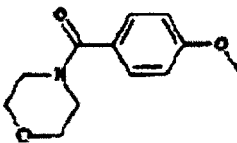
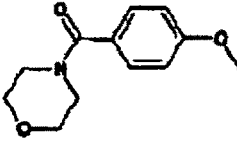
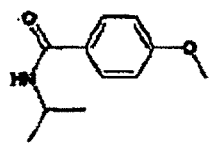
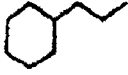


TABLA 4

Ej.	R'	R''	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ)
69			0.08 (n-hexano: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ 0.92-1.01 (m, 2H), 1.12-1.35 (m, 4H), 1.64-1.78(m, 7H), 3.02(d, 3H), 4.36-4.40(m, 2H), 5.28(s, 2H), 6.04(brs, 1H), 6.74(s, 1H), 7.02(d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.97(s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej.	R'	R''	R, (solvente)	NMR (400MHz, δ)
70			0.13 (n-hexano: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ 0.92-1.01(m, 2H), 1.13-1.25 (m, 3H), 1.30-1.36(m, 1H), 1.58-1.79(m, 13H), 3.54 (brs, 4H), 4.36-4.40(m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.74(s, 1H), 7.00(d, 2H), 7.41 (d, 2H), 8.97(s, 1H)
71			0.15 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.92-1.01 (m, 5H), 1.13-1.35 (m, 4H), 1.61-1.78(m, 9H), 3.42(m, 2H), 4.36-4.40(m, 2H), 5.28(s, 2H), 6.07(br, 1H), 6.74(s, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.76-7.79(m, 2H), 8.97(s, 1H)
72			0.58 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	CDCl ₃ 0.92-1.01(m, 2H), 1.12-1.36(m, 4H), 1.62-1.79(m, 7H), 3.06 (brs, 6H), 4.36-4.40(m, 2H), 5.26(s, 2H), 6.74(s, 1H), 7.01(d, 2H), 7.45(d, 2H), 8.97(s, 1H)
73			0.54 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	CDCl ₃ 0.92-1.01(m, 2H), 1.10-1.36 (m, 4H), 1.63-1.79(m, 7H), 3.55-3.70(m, 8H), 4.36-4.40(m, 2H), 5.27(s, 2H), 6.74(s, 1H), 7.02(d, 2H), 7.44(d, 2H), 8.98 (s, 1H)
74			0.20 (AcOEt)	CDCl ₃ 3.16(dd, 2H), 3.51-3.83 (m, 8H), 4.57(dd, 2H), 4.89(s, 2H), 6.68(s, 1H), 6.91-6.96(m, 4H), 7.21 (dd, 2H), 7.43(dd, 2H), 8.99(s, 1H)
75			0.37 (AcOEt)	CDCl ₃ 0.93-1.01 (m, 2H), 1.13-1.36 (m, 10H), 1.64-1.78(m, 7H), 4.25-4.32(m, 1H), 4.36-4.40 (m, 2H), 5.28(s, 2H), 5.82(brd, 1H), 6.74(s, 1H), 7.02(d, 2H), 7.77(d, 2H), 8.97(s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 4 (continuación)

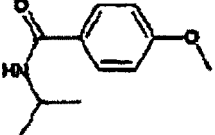
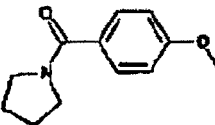
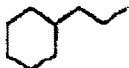
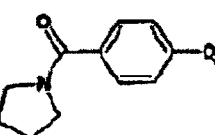
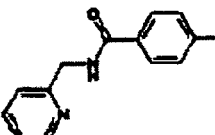
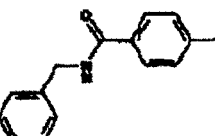
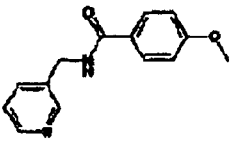
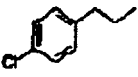
Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR (400MHz, δ)
76			0.53 (AcOEt)	CDCl ₃ 1.27(d, 6H), 3.16(dd, 2H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.57 (dd, 2H), 4.90(s, 2H), 5.80-5.83 (m, 1H), 6.68(s, 1H), 6.90-6.95(m, 4H), 7.19-7.23(m, 2H), 7.74-7.77(m, 2H), 8.99(s, 1H)
77			0.36 (AcOEt)	CDCl ₃ 0.92-1.01 (m, 2H), 1.12-1.36 (m, 4H), 1.64-1.79(m, 7H), 1.92 (brs, 4H), 3.55(brs, 4H), 4.36-4.40(m, 2H), 5.26(s, 2H), 6.74(s, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.56(d, 2H), 8.97(s, 1H)
78			0.23 (AcOEt)	CDCl ₃ 1.87-1.99(m, 4H), 3.16 (dd, 2H), 3.46-3.49(m, 2H), 3.63-3.66(m, 2H), 4.57(dd, 2H), 4.90(s, 2H), 6.68(s, 1H), 6.90-6.97(m, 4H), 7.19-7.22(m, 2H), 7.54-7.57(m, 2H), 8.99(s, 1H)
79	 HCl		Sal libre 0.68 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9: 1)	(DMSO-d ₆) 0.91-0.97(m, 2H), 1.09-1.30 (m, 4H), 1.60-1.76(m, 7H), 4.37 (dd, 2H), 4.76(d, 2H), 5.56 (s, 2H), 7.04(s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.79-7.85(m, 2H), 7.96(d, 2H), 8.37(dd, 1H), 8.77(d, 1H), 9.19(s, 1H), 9.30 (dd, 1H)
80	 HCl		Sal libre 0.48 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9: 1)	(DMSO-d ₆) 0.88-0.97(m, 2H), 1.09-1.30 (m, 4H), 1.59-1.76(m, 7H), 4.37 (dd, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.04(s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.86-7.93(m, 3H), 8.32(d, 1H), 8.74(d, 1H), 8.80 (brs, 1H), 9.14-9.18 (m, 2H)

TABLA 4 (continuación)

Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR (400MHz, δ)
81			Sal libre 0.48 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	(DMSO-d ₆) 3.12(dd, 2H), 4.57-4.64 (m, 4H), 5.42(s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.07-7.10(m, 2H), 7.18(d, 2H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.93(d, 2H), 7.98-8.02(m, 1H), 8.48(d, 1H), 8.86-8.89(m, 1H), 9.15(s, 1H), 9.25

Ejemplos 82 a 87

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 50 utilizando condiciones y materiales de partida apropiados (que incluyen aquellos preparados en el Ejemplo E) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 5

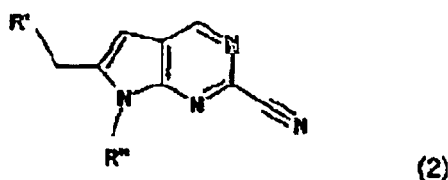


TABLA 5

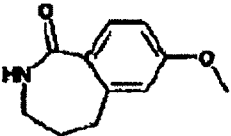
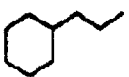
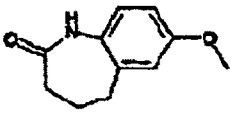
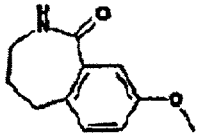
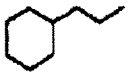
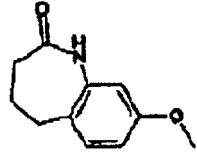
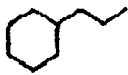
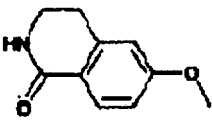
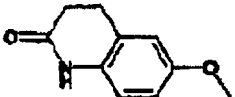
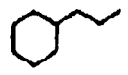
Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz, δ)
82			0.10 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.90-0.96(m, 2H), 1.12-1.30 (m, 4H), 1.60-1.76(m, 7H), 1.83-1.92(m, 2H), 2.74(dd, 2H), 2.88-2.93(m, 2H), 4.36 (dd, 2H), 5.50(s, 2H), 6.99-9.07(m, 3H), 7.49(d, 1H), 7.91 (brt, 1H), 9.18(s, 1H)
83			0.46 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	0.89-0.95(m, 2H), 1.11-1.17 (m, 4H), 1.56-1.74(m, 7H), 2.06-2.09(m, 4H), 2.64-2.67 (m, 2H), 4.36(dd, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.90-7.01 (m, 4H), 9.16(s, 1H), 9.32(s, 1H)
84			0.09 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.90-0.95(m, 2H), 1.12-1.28 (m, 4H), 1.60-1.75(m, 7H), 1.83-1.88(m, 2H), 2.69 (dd, 2H), 2.88-2.93(m, 2H), 4.36 (dd, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.00(s, 1H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 8.06(t, 1H), 9.17(s, 1H)

TABLA 5 (continuación)

Ej.	R'	R'	Rf (solvente)	NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz, δ)
85			0.1 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.91-0.96(m, 2H), 1.12-1.27(m, 4H), 1.61-1.76(m, 7H), 2.04-2.16(m, 2H), 2.13-2.16(m, 2H), 2.62(dd, 2H), 4.35(m, 2H), 5.41(s, 2H), 6.67(d, 1H), 6.84-6.87(m, 1H), 7.00(s, 1H), 7.19 d, 1H), 9.17(s, 1H), 9.52 (brs, 1H)
86			0.54 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	0.88-0.96(m, 2H), 1.09-1.29(m, 4H), 1.60-1.91 (m, 7H), 2.89(dd, 2H), 3.34-3.38(m, 2H), 4.38(dd, 2H), 5.52(s, 2H), 7.03-7.08(m, 3H), 7.76-7.82 (m, 2H), 9.18(s, 1H)
87			0.54 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	0.88-0.97(m, 2H), 1.10-1.29 (m, 4H), 1.60-1.76(m, 7H), 2.39-2.43(m, 2H), 2.85(dd, 2H), 4.35(dd, 2H), 5.38(s, 2H), 6.79(d, 1H), 6.87-6.90(m, 1H), 6.96-6.98(m, 2H), 9.16(s, 1H)

Ejemplo 88

7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-(2-fluoro-4-formil-fenoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 6-bromometil-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (Ejemplo B2, 500 mg) en DMF (5 mL) se agrega 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (224 mg), carbonato de potasio (276 mg), se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava sucesivamente con agua y cloruro de sodio acuoso, se seca sobre magnesio sulfato, y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título; Rf = 0.25 (n-hexano; EtOAc = 1:1); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm): 3.19(dd, 2H), 4.60(dd, 2H), 5.00(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.98(dd, 2H), 7.06(dd, 1H), 7.22(d, 2H), 7.65-7.69(m, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.90(s, 1H)

Ejemplo 89

Ácido 4-{7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi}-3-fluoro-benzoico

A una solución de 7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-(2-fluoro-4-formil-fenoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (Ejemplo 88, 480 mg), NaClO₄ (298 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se agrega NH₂SO₃H (160 mg) en H₂O a 0°, se agita durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y cloruro de sodio aq., se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se lava con Et₂O para dar el compuesto del título; Rf = 0.08 (n-hexano; EtOAc = 1:1); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ (ppm): 3.13(dd, 2H), 4.61(dd, 2H), 5.54(s, 2H), 7.01(s, 1H), 7.08-7.10(m, 2H), 7.22-7.25(m, 2H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.80-7.82(m, 1H), 9.16(s, 1H), 13.00(brs, 1H).

Ejemplo 90

4-{7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi}-3-fluoro-N,N-dipropil-benzamida

A una solución de ácido 4-{7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi}-3-fluoro-benzoico (60 mg) en piridina (1 mL) se agrega POCl₃ (15 uL) a 0°C y se continúa con agitación a 0°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se agrega di-n-propilamina (17 uL) y se agita durante 1 hr a 0°C, se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y cloruro de sodio acuoso, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título; Rf = 0.13 (n-hexano; EtOAc = 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 0.88-1.04(m, 6H), 1.65-1.85 (m, 4H), 3.18-3.61 (m, 6H), 4.70(dd, 2H), 5.05(s, 2H), 6.76(s, 1H), 7.02-7.10(m, 3H), 7.20-7.31 (m, 4H), 9.08(s, 1H).

Ejemplo 91

6-[4-(5,5-Dimetil-2,4-dioxo-oxazolidin-3-ilmetil)-fenoximetil]-7-(3-etil-heptil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

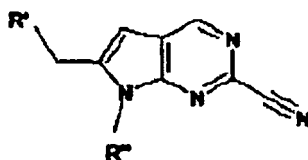
A una solución de 7-(3-etil-heptil)-6-(4-formil-fenoximetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (720 mg, 1.90 mmol) en MeOH (30 mL) y THF (30 mL) se agrega en forma de porción NaBH_4 (100 mg, 2.60 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 4 h, y la masa se disolventes se remueven *in vacuo*. El residuo se diluye con agua, y se extrae con $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, y se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el alcohol 7-(3-etil-heptil)-6-(4-hidroxi metil-fenoximetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo. A una solución de dicho alcohol (140 mg, 0.36 mmol), 5,5-dimetil-oxazolidinadiona (46 mg, 360 mmol), y Ph_3P (105 mg, 0.40 mmol) en THF (2 mL) se agrega DEAD (0.25 mL, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche. Después de concentración, el residuo se purifica mediante RP-HPLC para dar el compuesto del título; R_f 0.38 (n-hexano:EtOAc = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 0.92-1.00(m, 2H), 1.18-1.25(m, 3H), 1.30-1.40(m, 1H), 1.58(s, 6H), 1.68-1.78(m, 7H), 4.35-4.39(m, 2H), 4.62(s, 2H), 5.22(s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.95(dd, 2H), 7.37(dd, 2H), 8.96(s, 1H).

Ejemplo 92

Se disuelve 6-Bromometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (Ejemplo A, 0.23 mmol) en 2 mL de DMF. A la solución se agrega 1-(4-hidroxi-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona (0.25 mmol) y K_2CO_3 (0.27 mmol) a ta. Después de 1.5 h la mezcla de reacción se diluye con H_2O , se extrae con AcOEt dos veces, y se seca sobre Na_2SO_4 . Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano (1:2) proporciona el producto (para datos físicos ver Tabla 6 adelante).

Ejemplos 93 a 96

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 92 utilizando condiciones y materiales de partida apropiados (que incluyen aquellos preparados en los Ejemplos F y G) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 6

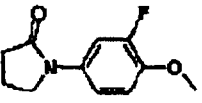
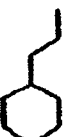
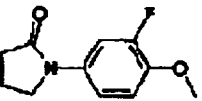
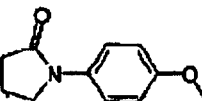


(2)

TABLA 6

Ej.	R'	R'	R _f (solvente)	NMR(CDCl_3 , 400MHz, δ)
92				0.93-1.02(m, 2H), 1.13-1.38 (m, 10H), 1.64-1.80(m, 7H), 2.01 (t, 2H), 3.73(t, 2H), 4.37-4.40(m, 2H), 5.23(s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.98-7.00(m, 2H), 7.60-7.62(m, 2H), 8.96(s, 1H)
93			MS m/z 444 ($\text{M}+\text{H}^+$)	0.93-1.02(m, 2H), 1.10-1.38 (m, 4H), 1.60-1.80(m, 7H), 1.14-2.21(m, 2H), 2.64(t, 2H), 3.66(t, 2H), 4.37-4.41 (m, 2H), 5.27(s, 2H), 6.75-6.78(m, 2H), 7.00-7.04(m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.75-7.76(m, 1H), 8.96 (s, 1H)

TABLA 6 (continuación)

Ej.	R'	R''	Rf (solvente)	NMR(CDCl ₃ , 400MHz, δ)
94			0.11 (n-hexano: AcOEt=2:1)	0.96-1.04(m, 2H), 1.14-1.29 (m, 3H), 1.31- 1.41(m, 1H), 1.65-1.82(m, 7H), 2.13- 2.21 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.42 - 4.46(m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.69(s, 1H), 7.03(t, 1H), 7.26- 7.29 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 8.95(s, 1H)
95			0.17 (n-hexano: AcOEt=2:1)	2.14-2.21 (m, 2H), 2.62(t, 2H), 3.19(t, 2H), 3.82(t, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.94(s, 2H), 6.64(s, 1H), 6.93(t, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.20-7.23(m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 8.97(s, 1H)
96			MS m/z 444 (M+H ⁺)	0.93-1.02 (m, 2H), 1.14-1.35 (m, 4H), 1.84 - 1.80 (m, 7H), 2.13- 2.21 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.36-4.40 (m, 2H), 5.23(s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.55-7.58(m, 2H), 8.96(s, 1H)

Ejemplo 97

2,2,2-Trifluoro-etanosulfónico acid {4-[2-ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi]-fenil}-amida

6-(4-Amino-fenoximetil)-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (0.21 mmol) se disuelve en 2 ml de CH₂Cl₂. A la solución se agrega cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (0.25 mmol) y piridina (0.25 mmol) a ta. Después de 0.5 h la mezcla de reacción se diluye con H₂O, se extrae con Et₂O dos veces, y se seca sobre Na₂SO₄. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano (1:1) da el producto del título; Rf 0.18 (n-hexano:AcOEt = 2:1); ¹H-HMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.93-1.02 (m, 2H), 1.10-1.28 (m, 3H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 5H), 3.73-3.79 (q, 2H), 4.37-4.41 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.63 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 8.98 (s, 1H).

Ejemplo 98

6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenoximetil]-7-(2-ciclopentil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se disuelven 5-Bromo-4-(2-ciclopentil-etilamino)-pirimidina-2-carbonitrilo (0.46 mmol) y 1-[4-(4-prop-2-iniloxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (0.41 mmol) en 4 ml de DMF. La mezcla se desgasifica por evaporación y purga con nitrógeno bajo agitación unas pocas veces. Se agregan (Ph₃P)₂ PdCl₂ (0.021 mmol), CuI (0.041 mmol), y Et₃N (0.82 mmol) y la reacción se calienta bajo nitrógeno a 80°C durante 9 h. Después la mezcla se enfría a ta, la mezcla se extrae dos veces con AcOEt, y la capa orgánica combinada se lava con solución salina varias veces, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. Cromatografía flash sobre gel de sílice proporciona un sólido. El sólido se disuelve en 3 ml de DMF. A la solución se agrega DBU (60 mL) y luego se calienta a 100°C durante 1.5 h. Después la mezcla se enfría a ta., la mezcla se concentra bajo presión reducida. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando da el compuesto del título como un sólido amarillo; Rf 0.13 (AcOEt); ¹H-HMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.14-1.16(m, 2H), 1.49-1.65 (m, 4H), 1.78-1.88(m, 5H), 2.14(s, 3H), 3.04-3.10 (m, 4H), 3.62(t, 2H), 3.77(t, 2H), 4.39 (t, 2H), 5.20(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.74(d, 2H), 7.03(d, 2H), 8.95(s, 1H).

Ejemplos 99 a 103

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 98 utilizando condiciones y materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a G) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 7.

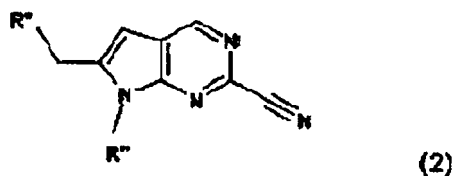


TABLA 7

Ej.	R'	R''	Rf (solvente)	NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ)
99			0.16 (AcOEt)	0.97-1.09(m, 2H), 1.29-1.38(m, 4H), 1.42-1.81(m, 4H), 1.64-1.75(m, 3H), 1.80-1.90(m, 2H), 2.14(s, 3H), 3.04-3.10(m, 4H), 3.62(t, 2H), 3.77(t, 2H), 4.39(t, 2H), 5.20(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.70(d, 2H), 6.92(d, 2H), 8.97(s, 1H)
100			0.55 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	0.96-1.02(m, 2H), 1.14-1.36(m, 4H), 1.65-1.79(m, 7H), 2.14(s, 3H), 3.04-3.10(m, 4H), 3.62(dd, 2H), 3.77(dd, 2H), 4.38(dd, 2H), 5.19(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.92(s, 4H), 8.95(s, 1H)
101			0.13 (AcOEt)	1.32-1.44(m, 3H), 1.59-1.75(m, 2H), 1.80-1.88(m, 4H), 2.06-2.09(m, 2H), 2.14(s, 3H), 3.04-3.10(m, 4H), 3.62(t, 2H), 3.77(t, 2H), 4.38-4.42(m, 2H), 5.19(s, 2H), 6.71(s, 1H), 6.92(s, 4H), 8.97(s, 1H)
102			0.40 (AcOEt)	0.91-1.02(m, 2H), 1.12-1.39(m, 3H), 1.61-1.82(m, 8H), 2.69(t, 2H), 2.96(t, 2H), 4.39(t, 2H), 5.23(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.84(d, 1H), 6.89(s, 1H), 6.90(d, 1H), 7.28(t, 1H), 8.96(s, 1H)
103			0.10 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 8:2)	(DMSO-d ₆): 0.90-0.96(m, 2H), 1.12-1.26(m, 4H), 1.61-1.75(m, 7H), 4.34-4.38(m, 2H), 5.55(s, 2H), 7.04(s, 1H), 7.19(d, 2H), 7.93(d, 2H), 9.18(s, 1H)

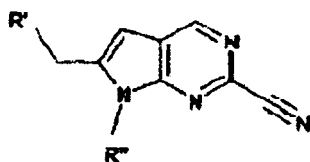
Ejemplo 104

4-[2-Ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida

A la solución de ácido 4-[2-ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi]-benzoico (51 mg, 0.13 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (25 mg, 0.25 mmol) en DMF (3 mL), se agregan HOAt (26 mg, 0.19 mmol) y WSCl.HCl (36 mg, 0.19 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a ta durante 15 h y se apaga con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O, solución salina y se secan sobre sulfato de magnesio. El producto crudo se purifica mediante HPLC de fase inversa y la fracción se recolecta y se evapora. Se agrega bicarbonato de sodio saturado y se neutraliza y la fase de agua se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para dar el producto deseado; R_f = 0.76 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.94-0.99 (m, 2H), 1.11-1.39 (m, 4H), 1.61-1.84 (m, 7H), 4.09-4.17 (m, 2H), 4.37-4.40 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.27-6.30 (br, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.97 (s, 1H).

Ejemplos 105 a 106

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 104 utilizando condiciones y materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a G) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 8.



(2)

TABLA 8

Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ)
105			0.12 (AcOEt)	0.92-1.04(m, 2H), 1.10-1.39 (m, 4H), 1.52-1.71 (m, 9H), 2.61 (t, 2H), 2.95(s, 6H), 2.97(t, 2H), 4.83(t, 2H), 5.23(s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.90(dd, 1H), 7.28(t, 1H), 8.97(s, 1H)
106			0.04 (AcOEt)	0.91-1.02(m, 2H), 1.11-1.38 (m, 3H), 1.51-1.81 (m, 8H), 2.61 (t, 2H), 2.28(s, 3H), 2.30(t, 2H), 2.35(t, 2H), 2.62(t, 2H), 2.97(t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.63(t, 2H), 4.39(t, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.90(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 8.98(s, 1H)

Ejemplo 107A

terc-butil éster de ácido {4-[2-ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il-metoxi]-fenil}-carbámico

Se hacen reaccionar 6-Clorometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo y terc-butil éster de ácido (4-hidroxifenil)-carbámico por el procedimiento descrito en el Ejemplo 104 con el fin de dar el compuesto del título; R_f = 0.16 (n-hexano:AcOEt = 3:1). NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.92-1.05 (m, 2H), 1.15-1.40 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.60-1.84 (m, 7H), 4.38 (t, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.38 (br s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 8.95 (s, 1H).

Ejemplo 107B

N-{4-[2-Ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi]-fenil}-propionamida

El compuesto de Ejemplo 107A se trata con TFA en cloruro de metileno proporcionando la amina 6-(4-amino-fenoximetil)-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo. A una solución de dicha amina (0.18 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se agregan cloruro de propionilo (0.62 mmol) y trietilamina (0.97 mmol) en forma de gota a 0°C. La mezcla se agita a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante HPLC con columna de fase inversa (0.1% de TFA en H₂O y 0.1% de TFA en MeCN) para dar el compuesto del título; R_f (n-hexano:AcOEt = 1:1): 0.15; ¹H-HMR (400 MHz) δ: 0.92-1.04 (m, 2H), 1.11-1.40 (m, 7H), 1.62-1.81 (m, 7H), 2.38 (q, 2H), 4.38 (t, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.05 (br s, 1H), 7.47 (d, 2H), 8.86 (s, 1H).

Ejemplos 108 y 109

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 107A y 107B utilizando condiciones y materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a G) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 9.

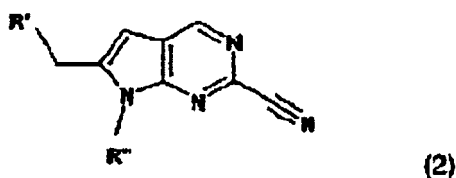


TABLA 9

Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ)
108			0.31 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.92-1.05 (m, 5H), 1.12-1.42 (m, 7H), 1.60-1.85 (m, 9H), 2.33 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.03 (br s, 1H), 7.47 (d, 2H), 8.95 (s, 1H)
109			0.26 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.81-0.89 (m, 2H), 0.91-1.04 (m, 2H), 1.07-1.21 (m, 2H), 1.15-1.40 (m, 4H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 7H), 4.38 (t, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.25 (br s, 1H), 7.47 (d, 2H), 8.95 (s, 1H)

Ejemplo 110

N-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-(3-fluoro-4-nitro-fenoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se hacen reaccionar 6-Bromometil-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo y 3-fluoro-4-nitro-fenol por los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 104 para dar el compuesto del título; R_f 0.43 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H-HMR (400 MHz) δ: 3.16 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.14 (t, 1H), 9.03 (s, 1H).

Ejemplo 111

N-(4-{7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi}-2-fluoro-fenil)-acetamida

El compuesto de Ejemplo 110 se reduce por hidrogenación sobre 10% de Pd-C bajo atmósfera de hidrógeno a la amina 7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-(3-fluoro-4-amino-fenoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo. Dicha amina se acila con cloruro de acetilo por los mismos procedimientos descritos anteriormente para dar el compuesto del título; Rf 0.14 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H-HMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.22 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.65-6.71 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.21 (d, 2H), 8.18 (t, 1H), 8.99 (s, 1H).

Ejemplos 112 a 119

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 110 y 111 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a G) y condiciones los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 10.

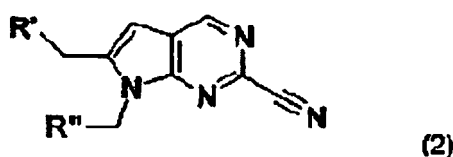
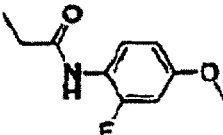
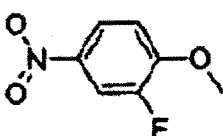
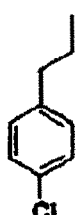
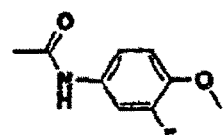
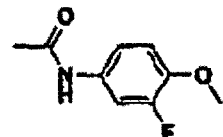
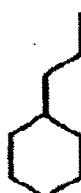
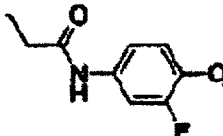
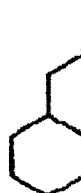


TABLA 10

Ej.	R'	R''	R ₁ (solvente)	NMR(400MHz. CDCl ₃ , δ)
112			0.34 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.03 (t, 3H), 1.71-1.84 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.65-6.71 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 7.15 (br s, 1H), 7.21 (d, 2H), 8.23 (t, 1H), 8.99 (s, 1H)
113			0.26 (n-hexano: AcOEt=1:2)	1.87 (s, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 4.57 (t, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.68-6.75 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.24 (d, 2H), 9.01 (s, 1H)
114			0.22 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.02-1.04 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 4H), 1.60-1.82 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 4.37 (t, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.97 (s, 1H)

TABLA 10 (continuación)

Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR(400MHz, CDCl ₃ , δ)
115			0.22 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.91-1.03 (m, 2H), 1.12-1.40 (m, 3H), 1.65-1.81 (m, 7H), 2.43 (q, 2H), 4.37 (q, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.72-6.82 (m, 2H), 7.17 (brs, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.97 (s, 1H)
116			0.29 (n-hexano: AcOEt=1:1)	3.19 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 8.02-8.11 (m, 2H), 9.02 (s, 1H)
117			0.20 (n-hexano: AcOEt=1:2)	2.17 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.22 (dd, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 9.00 (s, 1H)
118			0.11 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.93-1.05 (m, 2H), 1.15-1.43 (m, 4H), 1.61-1.85 (m, 7H), 2.17 (s, 3H), 4.43 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 8.95 (s, 1H)
119			0.21 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.92-1.04 (m, 2H), 1.12-1.45 (m, 4H), 1.61-1.84 (m, 7H), 2.38 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.05-7.14 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 8.95 (s, 1H)

Ejemplo 120

7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-(2-fluoro-4-propilaminometilfenoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se tratan 6-(4-Clorometil-2-fluoro-fenoximetil)-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo y propilamina con carbonato de potasio en DMF para dar 7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-(2-fluoro-4-propilaminometilfenoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo; R_f 0.10 (n-hexano:AcOEt = 1:2); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.49-1.59 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.11-7.21 (m, 3H), 8.97 (s, 1H).

Ejemplos 121 a 130

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 120 utilizando condiciones y materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a G) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 11.

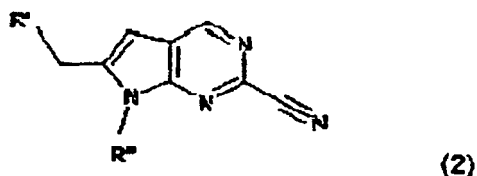


TABLA 11

Ej.	R'	R''	R ₁ (solvente)	NMR(400MHz, CDCl ₃ , δ)
121			0.11 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH= 95:5)	1.06(brs, 6H), 2.55(brs, 4H), 3.19 (t, 2H), 3.53 (br, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.02-7.08 (br, 1H), 7.13-7.22 (m, 3H), 8.97 (s, 1H)
122			0.13 (n-hexano: AcOEt=1:2)	0.81 (t, 3H), 1.48-1.61 (br, 2H), 2.20 (br s, 3H), 2.35 (br s, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.44 (br s, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.03-7.08 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 8.97 (s, 1H)
123			0.09 (N-hexano: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ ; 1.22-1.41 (m, 2H), 1.60-1.83 (m, 4H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.22-3.37 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)
124			0.08 (N-hexano: AcOEt=1:1)	0.91-1.97 (m, 17H), 2.12-2.38 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 2H), 3.38-3.52 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.10-7.21 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.58-7.72 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.41 (s, 1H)

TABLA 11 (continuación)

Ej.	R	R'	R ₁ (solvente)	NMR(400MHz, CDCl ₃ , δ)
125			0.06 (N-hexano: AcOEt=1:1)	0.91-1.07(m, 2H), 1.12-1.41 (m, 4H), 1.57-1.85(m, 7H), 2.76(s, 6H), 4.08(s, 2H), 4.41 (t, 2H), 5.33(s, 2H), 6.75(s, 1H), 7.19(t, 1H), 7.38(d, 1H), 7.60(d, 1H), 8.89(s, 1H), 13.00(s, 1H)
126			0.09 Sal Libre de sal (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.18-1.63(m, 9H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.76(s, 6H), 4.09(s, 2H), 4.42(t, 2H), 5.33(s, 2H), 6.78(s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.63(d, 1H), 9.00(s, 1H), 12.97 (s, 1H)
127			MS (M+H) 464.3	DMSO-d ₆ 2.74(s, 6H), 3.19(t, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.67(t, 2H), 5.54(s, 2H), 7.07(s, 1H), 7.15(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.42(d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.57(d, 1H), 9.22(s, 1H)
128			MS (M+H) 498.3	1.22-1.55(m, 4H), 1.57-2.13 (m, 9H), 2.18-2.32(m, 2H), 2.76-2.89(m, 2H), 3.59-3.75 (m, 2H), 4.13(s, 2H), 4.43(t, 2H), 5.33(s, 2H), 6.78(s, 1H), 7.16-7.25(m, 1H), 7.39(d, 1H), 7.62-7.72(m, 1H), 9.01 (s, 1H), 12.74(s, 1H)
129			MS (M+H) 462.2	0.91-1.06(m, 2H), 1.08-1.41 (m, 6H), 1.59-2.36(m, 9H), 2.77-2.89(m, 2H), 3.51-3.72 (m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.43(t, 2H), 5.58(s, 2H), 6.85(s, 1H), 7.07(d, 1H), 7.10(s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.96(s, 1H), 12.71 (s, 1H)
130			0.04 Libre de sal (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.92-1.42(m, 9H), 1.59-1.85 (m, 8H), 2.79(m, 6H), 4.15(s, 2H), 4.43(t, 2H), 5.58(s, 2H), 6.85(s, 1H), 7.06-7.14(m, 2H), 8.29(d, 1H), 8.98(s, 1H), 12.76(s, 1H)

60 Ejemplo 131

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-phenoximetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se hacen reaccionar 6-Clorometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo y terc-butil éster de ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico por el procedimiento descrito en el Ejemplo 107A para dar terc-butil éster de ácido 4-[4-[2-ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetoxi]-fenil]-piperazina-1-carboxílico. Tal éster se trata con TFA para desprotección del grupo Boc y el derivado de piperazina desprotegido se

acila con cloruro de propionilo de acuerdo con los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 107B para suministrar el compuesto del título; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.58 ($\text{CH}_2\text{-Cl}_2\text{:MeOH} = 9\text{:}1$); 0.93-1.03(m, 2H), 1.15-1.43(m, 7H), 1.59-1.81 (m, 7H), 2.39(q, 2H), 3.07(brs, 4H), 3.62(brt, 2H), 3.78(brt, 2H), 4.39(t, 2H), 5.19(s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.92(s, 4H), 8.95(s, 1H).

Ejemplos 132 a 139

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 131 utilizando condiciones y materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a G) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 12.

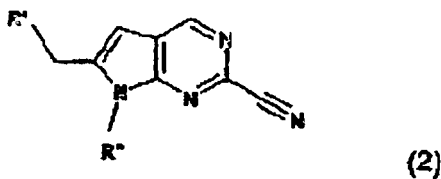


TABLA 12

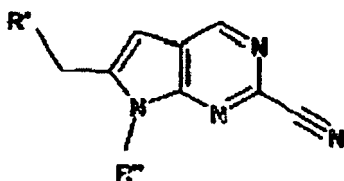
(R'' representa ciclohexiletilo)			
Ej.	R'	R ₁ (solvente)	NMR(400MHz, CDCl_3 δ)
132		0.75($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 9\text{:}1$)	0.93-1.05(m, 5H), 1.12-1.39(m, 7H), 1.61-1.82(m, 9H), 2.34(t, 2H), 3.07 (brs, 4H), 3.63(brs, 2H), 3.78(brs, 2H), 4.39(t, 2H), 5.19(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.92 (s, 4H), 8.95(s, 1H)
133		0.57($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 9\text{:}1$)	0.77-0.85(m, 2H), 0.92-1.05(m, 4H), 1.11-1.40(m, 4H), 1.65-1.82(m, 8H), 3.10(brd, 4H), 3.83 (brs, 4H), 4.39(t, 2H), 5.19(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.93(s, 4H), 8.95(s, 1H)
134		0.60($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 9\text{:}1$)	0.89-1.02(m, 2H), 1.12-1.42(m, 10H), 1.60-1.85(m, 7H), 2.79-2.89(m, 1H), 3.07(brs, 4H), 3.68 (brs, 2H), 3.79(brs, 2H), 4.40 (t, 2H), 5.19(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.94(s, 4H), 8.95(s, 1H)
135		0.16($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 9\text{:}1$)	0.92-1.05(m, 2H), 1.12-1.40(m, 4H), 1.80-1.84(m, 8H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.87(t, 2H), 3.05(t, 2H), 3.52-3.58(m, 4H), 4.40(t, 2H), 5.15(s, 2H), 6.65(d, 2H), 6.66(s, 1H), 6.87(d, 2H), 8.94(s, 1H)

TABLA 12 (continuación)

(R' representa ciclohexiletilo)			
Ej.	R'	R ₂ (solvente)	NMR(400MHZ, CDCl ₃ , δ)
136		0.57 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=9:1)	0.93-1.06(m, 2H), 1.11-1.41(m, 4H), 1.60-1.35(m, 7H), 1.95-2.05(m, 2H), 3.39(t, 1H), 3.45-3.62(m, 4H), 3.76(t, 1H), 4.40 (t, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.65-6.69 (m, 3H), 6.96 (d, 2H), 8.04 (s, 1H)
137		0.76 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=9:1)	0.92-1.40(m, 9H), 1.60-1.83(m, 7H), 1.92-2.01(m, 2H), 2.23(q, 1H), 2.34(q, 1H), 3.38(t, 1H), 3.45-3.63(m, 6H), 3.79(t, 1H), 4.40(t, 2H), 5.15(s, 2H), 6.63-6.70(m, 3H), 6.89(d, 2H), 8.94 (s, 1H)
138	 HCl sal	0.71 (n-hexano: AcOEt=9:1)	DMSO-d ₆ : 0.70-2.28 (m, 22H), 3.45-3.65 (m, 8H), 4.35 (t, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.88-7.01 (m, 6H), 9.16 (s, 1H)
139	 HCl sal	0.55 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.89-1.07 (m, 2H), 1.11-1.40 (m, 4H), 1.58-2.15(m, 13H), 3.40-3.85 (m, 4H), 4.41 (t, 2H), 5.56 (br s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.70-7.95 (br, 2H), 9.23 (s, 1H), 12.00-12.20 (br, 1H)

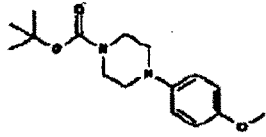
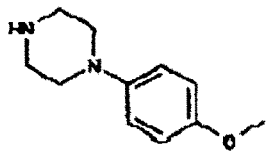
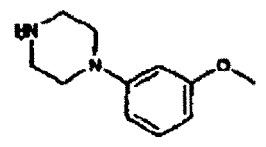
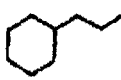
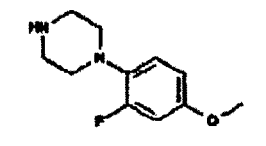
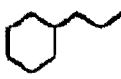
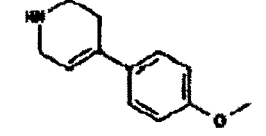
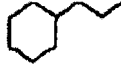
Ejemplos 140 a 147

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 131 y 107 B (por remoción del grupo boc) utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos H a K) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 13.



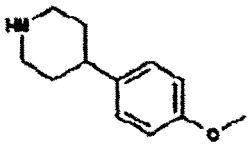
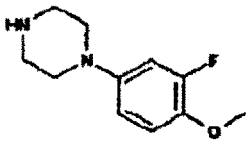
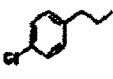
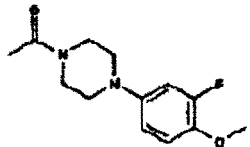
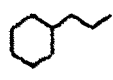
(2)

TABLA 13

Ej.	R'	R'	R ₁ (solvente)	NMR(400MHz, δ)
140			0.41 (n-hexano: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ 1.01(s, 9H), 1.48(s, 9H), 1.71-1.78(m, 2H), 3.04 (brs, 4H), 3.58(brs, 4H), 4.36-4.41 (m, 2H), 5.19(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.92(brs, 4H), 8.95(s, 1H)
141	 HCl		0.17 Libre de sal (n-hexano: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ 0.95(s, 9H), 1.65-1.70(m, 2H), 3.21-3.25(m, 8H), 4.32-4.38 (m, 2H), 5.38(s, 2H), 6.96-7.03(m, 4H), 9.08(brs, 2H), 9.15(s, 1H)
142	 HCl		0.17 Libre de sal (n-hexano: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ 0.86-0.95(m, 2H), 1.08-1.28 (m, 4H), 1.59-1.74(m, 7H), 3.18 (brs, 4H), 3.36-3.39(m, 4H), 4.33-4.37(m, 2H), 5.42(s, 2H), 6.59-6.66(m, 3H), 6.99(s, 1H), 7.19(dd, 1H), 9.16(s, 1H), 9.24(brs, 2H)
143	 HCl		(CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	DMSO-d ₆ 0.88-0.97(m, 2H), 1.08-1.29 (m, 4H), 1.63-1.76(m, 7H), 3.13-3.16(m, 4H), 3.22 (brs, 4H), 4.39-4.37(m, 2H), 5.44(s, 2H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.01(s, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 9.12-9.18(m, 3H)
144	 HCl		(CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	DMSO-d ₆ 0.87-0.95(m, 2H), 1.08-1.30 (m, 4H), 1.60-1.68(m, 7H), 2.64 (brs, 2H), 3.28-3.29(m, 2H), 3.71(brs, 2H), 4.33-4.37 (m, 2H), 5.47(s, 2H), 6.10(brs, 1H), 7.00(s, 1H), 7.10(d, 2H), 7.45(d, 2H), 9.10-9.18(m, 3H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 13 (continuación)

Ej.	R	R'	R ₂ (solvente)	NMR(400MHz, δ)
145	 HCl		(CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	DMSO-d ₆ 1.28-1.37(m, 1H), 1.68-1.79 (m, 5H), 4.46-4.72(m, 4H), 3.35-3.38(m, 2H), 4.46-4.47 (m, 2H), 4.70 (dd, 2H), 7.03(d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.28(s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.96(brs, 1H)
146	 HCl		(CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	DMSO-d ₆ 3.11-3.19(m, 6H), 3.29-3.32 (m, 4H), 4.60 (dd, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.74-6.77(m, 1H), 6.93-6.99(m, 2H), 7.09(d, 2H), 7.19 -7.26(m, 3H), 9.13-9.19(m, 3H)
147			0.06 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	CDCl ₃ 0.94-1.04(m, 2H), 1.14-1.40 (m, 4H), 1.62-1.83(m, 7H), 2.13 (s, 3H), 3.06-3.12(m, 4H), 3.61 (dd, 2H), 3.76(dd, 2H), 4.42-4.48(m, 2H), 5.22(s, 2H), 6.59-6.62(m, 1H), 6.66(s, 1H), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.95(dd, 1H), 8.94 (s, 1H)

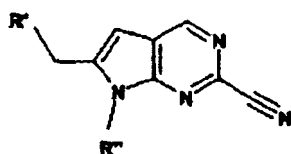
Ejemplo 148

6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-fluoro-fenoximetil]-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-(2-fluoro-4-piperazin-1-il-fenoximetil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (80 mg) en CH₂Cl₂ se agrega Et₃N (55 uL), cloruro de acetilo (11.3 uL) a 0°C, y se agita durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna para dar el producto; R_f = 0.27 (diclorometano:metanol = 10:1); ¹H NMR(CDCl₃, δ(ppm)): 2.14 (s, 3H), 3.06-3.12 (m, 4H), 3.18(dd, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.76(dd, 2H), 4.63(dd, 2H), 4.90(s, 2H), 6.58-6.62(m, 2H), 6.70(dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.99-7.02(m, 2H), 7.19-7.22(m, 2H), 8.96(s, 1H).

Ejemplos 149 a 156

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 148 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a K) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 14.



(2)

TABLA 13

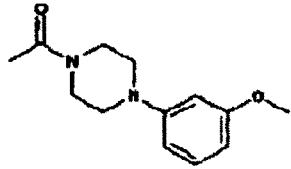
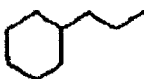
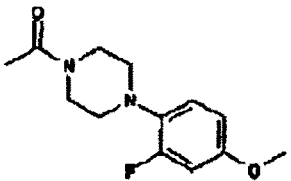
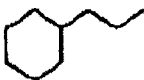
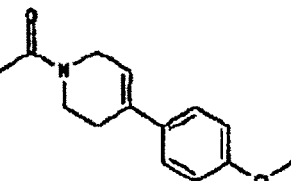
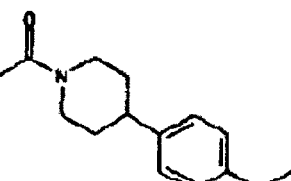
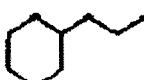
Ej.	R'	R'	R _y (solvente)	NMR(400MHz δ)
149	 HCl		0.74 Libre de Sal ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=9:1$)	DMSO- d_6 0.83-0.91 (m, 2H), 1.02-1.23 (m, 4H), 1.56-1.70 (m, 7H), 1.98 (s, 3H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.53 (brs, 4H), 4.28-4.32 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.54-6.63 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 9.11 (s, 1H)
150	 HCl		0.41 Libre de sal (n-hexano: AcOEt=1:1)	DMSO- d_6 0.91-0.97 (m, 2H), 1.13-1.28 (m, 4H), 1.61-1.76 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.92-2.94 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 4H), 4.33-4.37 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.87-6.89 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 9.17 (s, 1H)
151			($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$)	CDCl ₃ 0.96-1.02 (m, 2H), 1.17-1.35 (m, 4H), 1.64-1.79 (m, 7H), 2.16 (d, 3H), 2.52-2.57 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.37-4.41 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.95-6.03 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 8.96 (s, 1H)
152			($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$)	CDCl ₃ 0.92-1.01 (m, 2H), 1.13-1.35 (m, 4H), 1.59-1.88 (m, 11H), 2.13 (s, 3H), 2.59-2.74 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 2H), 4.77-4.81 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.16 (dd, 2H), 8.95 (s, 1H)

TABLA 13 (continuación)

Ej.	R'	R'	R ₁ (solvente)	NMR(400MHz, δ)
153			0.08 (AcOEt)	CDCl ₃ 2.81-2.85(m, 3H), 3.17-3.22 (m, 6H), 3.37-3.40(m, 4H), 4.63 (dd, 2H), 4.90(s, 2H), 6.60-6.63(m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.00-7.03(m, 2H), 7.20-7.22(m, 2H), 8.98 (s, 1H)
154			0.10 (AcOEt)	CDCl ₃ 1.31-1.35(m, 3H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.09-3.12(m, 6H), 3.37-3.39(m, 4H), 4.56 (dd, 2H), 4.83(s, 2H), 6.52-6.55(m, 2H), 6.62-6.67(m, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.94(dd, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 8.89 (s, 1H)
155			0.33 (AcOEt)	CDCl ₃ 1.15-1.20(m, 3H), 2.39 (d, 2H), 3.07-3.10(m, 4H), 3.18 (dd, 2H), 3.60-3.63(m, 2H), 3.76-3.78(m, 2H), 4.83 (dd, 2H), 4.90(s, 2H), 6.56-6.61 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.87(t, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 8.96 (s, 1H)
156			0.4 (AcOEt)	CDCl ₃ 0.71-0.76(m, 2H), 0.93-0.97(m, 2H), 1.66-1.72(m, 1H), 3.06-3.14(m, 6H), 3.73-3.82(m, 4H), 4.58 (dd, 2H), 4.84(s, 2H), 6.55-6.59(m, 2H), 6.65-6.69(m, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.94(d, 2H), 7.13-7.16(m, 2H), 8.89 (s, 1H)

Ejemplo 157

7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-fluorofenoximetil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-(2-fluoro-4-piperazin-1-il-fenoximetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (80 mg) en DMF se agrega yodoetano (12.8 uL), carbonato de potasio (55 mg), y se agita durante 11 h a 60° C. un sólido en la mezcla de reacción se remueve por filtración. El filtrado se carga en HPLC, y se obtiene el producto puro; R_f = 0.15 (n-hexano:EtOAc = 1:1) sal HCl; ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1.28(t, 3H), 3.04-3.17(m, 8H), 3.50-3.53(m, 2H), 3.65-3.75(m, 2H), 4.60(dd, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.75-6.78(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.99(dd, 1H), 7.09(d, 2H), 7.20-7.26(m, 3H), 9.14(s, 1H), 10.70(bris, 1H).

Ejemplos 158 a 160

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 157 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a K) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 15.

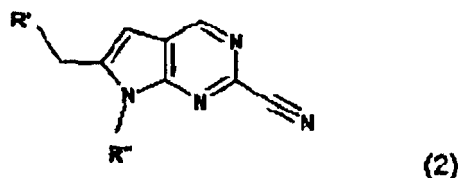


TABLA 15

Ej.	R'	R''	R, (solvente)	NMR (400MHz, δ)
158			0.63 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	CDCl ₃ 0.95(t, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.55 (brs, 2H), 1.71-1.76 (m, 2H), 2.43 (brs, 2H), 2.67 (brs, 4H), 3.19 (brs, 4H), 4.38-4.41 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.91 (s, 4H), 8.94 (s, 1H)
159	 HCl		(CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	DMSO-d ₆ 0.89-0.96 (m, 5H), 1.08-1.27 (m, 4H), 1.59-1.77 (m, 9H), 3.01-3.18 (m, 6H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 4.33-4.37 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.62 (dd, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.86 (brs, 1H)
160	 HCl		(CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	DMSO-d ₆ 0.87-0.95 (m, 5H), 1.08-1.27 (m, 4H), 1.63-1.72 (m, 9H), 3.06-3.16 (m, 6H), 3.33-3.50 (4H, m), 4.32-4.36 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.11 (brs, 1H)

Ejemplo 161

7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-(4-metoxi-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 6-bromometil-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (110 mg, 0.293 mmol) y ácido p-metoxifenil borónico (98 mg, 0.645 mmol) en THF (1.5 mL) se agregan Cs₂CO₃ (143 mg, 0.439 mmol) y Pd(dppf)Cl₂CH₂-Cl₂ (24 mg, 0.029 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se filtra a través de almohadilla de celita, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 4:1 a 3:1) para dar el producto; R_f 0.46 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.95(t, 2H), 3.75(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.36(t, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.87(d, 2H), 6.89(d, 2H), 6.98(d, 2H), 7.24(d, 2H), 8.85(s, 1H).

Ejemplos 162 a 170

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 161 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a K) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 16.

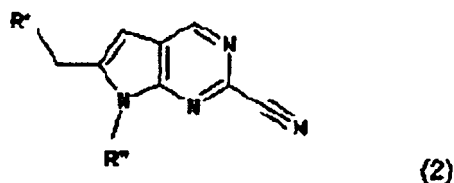
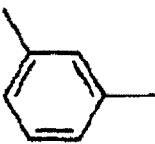
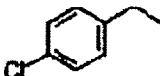
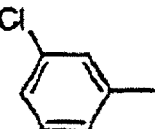
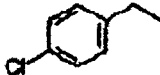
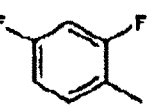
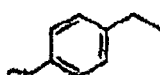
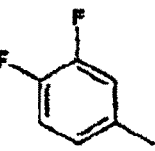
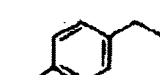
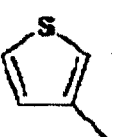


TABLA 16

Ej.	R'	R''	R, (solvente)	NMR (400MHz, δ)
162			0.58 (N-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 2.35(s, 3H), 2.93(t, 2H), 3.78(s, 2H), 4.34(t, 2H), 6.25(s, 1H), 6.87(d, 2H), 6.95(d, 2H), 7.14(d, 2H), 7.23(d, 2H), 8.85(s, 1H)
162			0.18 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 1.69(t, 1H), 2.97(t, 2H), 3.79(s, 2H), 4.36(t, 2H), 4.70(d, 2H), 6.23(s, 1H), 6.88(d, 2H), 7.06(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.35(d, 2H), 8.86(s, 1H)
164			0.15 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 1.70(t, 1H), 2.95(t, 2H), 3.80(s, 2H), 4.36(t, 2H), 4.69(d, 2H), 6.24(s, 1H), 6.87(d, 2H), 7.00(d, 1H), 7.08(s, 1H), 7.23(d, 2H), 7.28-7.36(m, 2H), 8.86(s, 1H)
165			0.47 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 2.02(t, 2H), 3.78(s, 2H), 3.78(s, 3H), 4.35(t, 2H), 6.29(s, 1H), 6.61(d, 1H), 6.67(d, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.88(d, 2H), 7.22-7.28(m, 3H), 8.87(s, 1H)

TABLA 16 (continuación)

Ej.	R'	R'	R _f (solvente)	NMR (400MHZ, δ)
166			0.54 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 2.33(s, 3H), 2.91(t, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.35(t, 2H), 6.26(s, 1H), 6.86-6.89(m, 4H), 7.10 (d, 1H), 7.21-7.25(m, 3H), 8.86(s, 1H)
167			0.47 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 2.98(t, 2H), 3.75(s, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.25(s, 1H), 6.88(d, 2H), 6.93-6.96(m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.23-7.29(m, 4H), 8.88(s, 1H)
168			0.63 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 2.98(dd, 2H), 3.68(s, 2H), 4.36(dd, 2H), 6.09(s, 1H), 6.77-6.91(m, 6H), 7.156-7.19(m, 2H), 8.78(s, 1H)
169			(CH ₂ Cl ₂ : MeOH=9:1)	(CDCl ₃) 2.95(dd, 2H), 3.60(s, 2H), 4.30(dd, 2H), 6.12(s, 1H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 3H), 7.03-7.10(m, 1H), 7.16-7.18(m, 2H), 8.81(s, 1H)
170			0.28 (n-hexano: AcOEt=2:1)	(CDCl ₃) 2.95(t, 2H), 3.82(s, 2H), 4.37 (t, 2H), 6.30(s, 1H), 6.82 - 6.84 (m, 1H), 6.89 - 6.91 (m, 2H), 6.94 - 6.95 (m, 1H), 7.23 - 7.25 (m, 2H), 7.33 - 7.35 (m, 1H), 8.87 (s, 1H)

Ejemplo 171

6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-bencil]-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de acetato de paladio (6.7 mg), (di-*t*-butilphosphino)bifenil (18 mg), Cs₂CO₃ (120 mg) y Et₃N (51.4 mL) en dioxano desgasificado (1.3 mL) se agregan 6-(4-cloro-bencil)-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (100 mg) y 1-acetil piperazina (40,4 mg), y se agita durante 18 hr bajo reflujo. La mezcla de reacción se diluye con H₂O, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O, NaCl acuoso, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante HPLC para dar el producto puro; R_f = 0.47 (diclorometano:metanol = 9: 1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.98(m, 2H), 1.14-1.32(m, 4H), 1.49-1.73(m, 7H), 2.14(s, 3H), 3.14-3.20 (m, 4H), 3.61-3.67(m, 2H), 3.77-3.82(m, 2H), 4.10(s, 2H), 4.17-4.21 (m, 2H), 6.30(s, 1H), 6.91-6.95(m, 2H), 7.11 (d, 2H), 8.83(s, 1H).

Ejemplo 172

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(4-hidroximetil-bencil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se agita 5-Bromo-4-(2-ciclohexil-etilamino)-pirimidina-2-carbonitrilo (1.03 mmol), (4-prop-2-inil-fenil)-metanol (4.10 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.05 mmol), yoduro de cobre (I) (0.10 mmol) y trietilamina (5.15 mmol) en DMF (20 mL) a 75°C durante 3 h. Después la mezcla de reacción se trata con cloruro de amonio saturado, la mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El producto crudo se aplica a una cromatografía de columna sobre gel de sílice, que se eluye con los siguientes disolventes: *n*-hexano:AcOEt = 3:7 (v/v). El disolvente el último efluente se remueve por evaporación y se seca *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título, R_f = 0.22 (*n*-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H NMR (PDCI₃), δ (ppm): 0.89-1.32(m, 6H), 1.50-1.58(m, 3H), 1.64 (t, 1H), 1.62-1.78(m, 4H), 4.18(s, 2H), 4.19(t, 2H), 4.72(d, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.20(d, 2H), 7.36(d, 2H), 8.84(s, 1H).

Ejemplo 173

Ácido 4-[2-Ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzoico

Se disuelven 7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(4-hidroximetil-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (0.88 mmol), TMPO (0.088 mmol), y amortiguador de fosfato de sodio (pH 6.8) (3 mL) en MeCN (10 mL). A la solución, se agregan NaClO₂ (3.52 mmol) en agua (3 mL) y 8.5% de NaOCl aq. (0.04 mmol). La mezcla se agita a 35°C de temperatura bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 días. La mezcla de reacción se diluye con CH₂-Cl₂ y agua y se extrae con CH₂-Cl₂ (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (AcOEt) para dar el compuesto del título; R_f = 0.17 (n-hexano:AcOEt = 2:3); ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.87-1.32(m, 6H), 1.54-1.77 (m, 7H), 4.20(t, 2H), 4.26(s, 2H), 6.34(s, 1H), 7.32(d, 2H), 8.09(d, 2H), 8.87(s, 1H).

Ejemplo 174

4-[2-Ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzamida

Se disuelve ácido 4-[2-Ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzoico (0.23 mmol) en CH₂-Cl₂ (15 mL). A la solución, se agregan (COCl)₂ (2.27 mmol) y DMF (1 gota) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se disuelve en Et₂O (2 mL)-AcOEt (5 mL). A la solución, se agrega NH₄OH (5 mL) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 11 h, y la mezcla de reacción se diluye con AcOEt y agua y se extrae con AcOEt (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con agua y NaHCO₃ aq. sat., luego se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (AcOEt) para dar el compuesto del título; R_f = 0.16 (n-hexano:AcOEt = 2:3); ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.87-1.33(m, 6H), 1.54-1.79(m, 7H), 4.19(t, 2H), 4.24(s, 2H), 5.71 (brs, 1H), 6.02(brs, 1H), 6.32(s, 1H), 7.30(d, 2H), 7.82(d, 2H), 8.86 (s, 1H).

Ejemplos 175 a 178

Al repetir los procedimientos descritos en los Ejemplos 172 a 174 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a K) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 17.

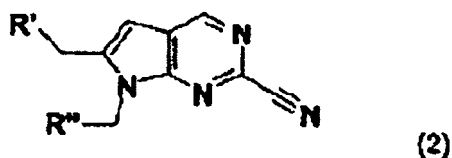


TABLA 17

Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR (400MHz, δ)
175			0.17 (n-hexano: AcOEt=3:2)	(CDCl ₃) 0.99(s, 9H), 1.50-1.57(m, 2H), 1.69(t, 1H), 4.18(s, 2H), 4.18(t, 1H), 4.71 (d, 2H), 6.33(s, 1H), 7.19(d, 2H), 7.39(d, 2H), 8.84(s, 1H)
178			0.20 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(DMSO-d ₆) 0.91 (s, 9H), 1.39(t, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.43(s, 2H), 6.53(s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.93(d, 2H), 9.05(s, 1H)

TABLA 17 (continuación)

Ej.	R'	R''	R ₃ (solvente)	NMR (400MHz, δ)
177			0.29 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 1.00(s, 9H), 1.56(t, 1H), 1.61(t, 2H), 4.25(t, 2H), 4.31(s, 2H), 4.69(d, 2H), 6.10(s, 1H), 7.10(dd, 1H), 7.28-7.38(m, 2H), 7.45(dd, 1H), 8.79(s, 1H)
178			0.14 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 1.02(s, 9H), 1.65(t, 1H), 4.31(t, 2H), 4.62(s, 2H), 5.94(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.47(d, 1H), 7.59(d, 1H), 8.17(dd, 1H), 8.74(s, 1H)

Ejemplo 179

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencil]-7H-pirrol [2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se disuelven 5-Bromo-4-(2-ciclohexil-etilamino)-pirimidina-2-carbonitrilo (0.3 mmol) y 1-(4-prop-2-inil-fenil)-pirrolidin-2-ona (0.3 mmol) en 3 ml de DMF. La mezcla se desgasifica por evaporación y purga con nitrógeno bajo agitación unas pocas veces. Se agregan (Ph₃P)PdCl₂ (0.015 mmol), CuI (0.03 mmol), y Et₃N (0.6 mmol) y la reacción se calienta bajo nitrógeno a 80°C durante 16 h. Después la mezcla se enfría a ta, la capa acuosa se extrae dos veces con AcOEt, y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina varias veces, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran bajo presión reducida. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano (1:1) da el compuesto del título como un sólido amarillo; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.91-1.01 (m, 2H), 1.14-1.28 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 7H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.17-4.21 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 8.84 (s, 1H).

Ejemplos 180 a 193

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 179 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos M a O) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 18.

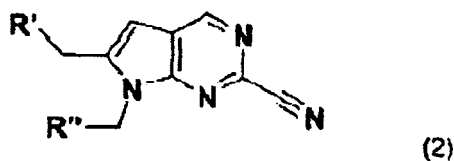


TABLA 18

Ej.	R'	R''	NMR(400MHz, δ) (CDCl ₃)
180			1.00 (s, 9H), 1.51 - 1.55 (m, 2H), 4.15 - 4.19 (m, 4H), 5.31 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 8.85 (s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 18 (continuación)

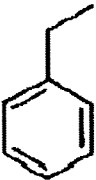
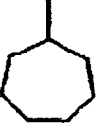
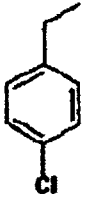
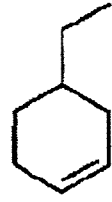
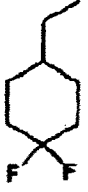
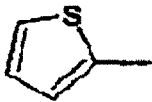
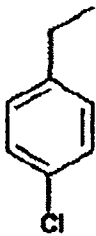
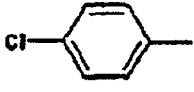
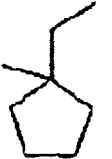
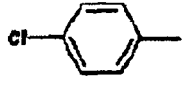
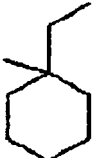
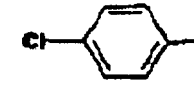
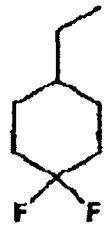
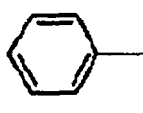
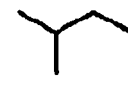
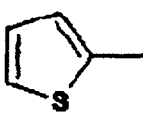
Ej.	R'	R'	NMR(400MHz. δ). (CDCl ₃)
181			3.03 (t, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 4H), (m, 2H), 8.85 (s, 1H)
182			1.17 - 1.39 (m, 4H), 1.47 - 1.70 (m, 10H), (m, 1H), 4.01 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 2H), 8.85 (s, 1H)
183			1.09 (s, 9H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 4.42 - 4.46 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 4H), 7.54 - 7.58 (m, 2H), 8.90 (s, 1H)
184			2.99 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.01 - 7.04 (m, 4H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 8.87 (s, 1H)
185			1.23 - 1.33 (m, 1H), 1.56 - 1.81 (m, 5H), 2.04 - 2.10 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.21 - 4.25 (m, 2H), 5.81 - 5.70 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 2H), 8.86 (s, 1H)
186			1.26-1.34 (m, 3H), 1.58 - 1.83 (m, 6H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.19 - 4.21 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.33 - 7.35 (m, 2H), 8.88 (s, 1H)
187			2.96 (t, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.77 - 6.79 (m, 1H), 6.90 - 6.92 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 3H), 8.89 (s, 1H)

TABLA 18 (continuación)

Ej.	R'	R'	NMR(400MHz, δ), (CDCl ₃)
188			1.05 (s, 3H), 1.40 - 1.43 (m, 4H), 1.82 - 1.88 (m, 6H), 4.16 - 4.20 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.85 (s, 1H)
189			0.80 - 0.96 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 1.30 - 1.61 (m, 10H), 4.14 - 4.18 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.86 (s, 1H)
190			1.23-1.35 (m, 2H), 1.38-1.73 (m, 15H), 4.16 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.85 (s, 1H)
191			1.24 - 1.34 (m, 3H), 1.57 - 1.83 (m, 6H), 2.05 - 2.10 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.18 - 4.22 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.04 - 7.08 (m, 2H), 7.15 - 7.18 (m, 2H), 8.87 (s, 1H)
Ej.	R'	R'	NMR(400MHz, δ), (CDCl ₃)
192			0.93(d, 6H), 1.48-1.63(m, 3H), 4.17(m, 4H), 6.34(s, 1H), 7.20(d, 2H), 7.28-7.38(m, 3H), 8.85(s, 1H)
193			0.96(d, 6H), 1.51-1.65(m, 3H), 4.23(t, 2H), 4.39(s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.88(m, 1H), 6.98(dd, 1H), 7.24(dd, 1H), 8.89(s, 1H)

Ejemplo 194

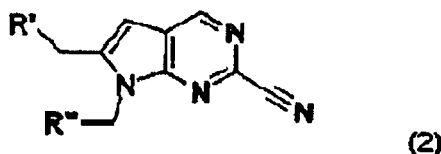
6-(4-Cloro-bencil)-7-(2-p-tolil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 6-(4-cloro-bencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (68 mg, 250 μ mol) en DMF (3 mL) se agregan K₂CO₃ (40 mg, 0.29 mmol) y 1-(2-bromo-etil)-4-metil-benceno (100 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche. Después se vierte agua, la mezcla resultante se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran *in vacuo*.

El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 3:1) para dar el compuesto del título; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.33(s, 3H), 2.99(t, 2H), 3.63(s, 2H), 4.37(t, 2H), 6.12(s, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.95(d, 2H), 7.07(d, 2H), 7.30(d, 2H), 8.84(s, 1H).

Ejemplos 195 a 200

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 194 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos P a S) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se



Ej.	R'	R''	NMR (400MHz, δ)
195			(CDCl ₃) -0.02 - 0.01 (m, 2H), 0.41-0.45 (m, 2H), 1.18-1.24 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.18-4.22 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.85 (s, 1H)
196			(CDCl ₃) 0.86 (d, 6H), 1.13 - 1.18 (m, 2H), (m, 3H), 4.13 - 4.16 (m, 4H), 6.32 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.86 (s, 1H)
197			(CDCl ₃) 0.90 - 0.99 (m, 2H), 1.14 - 1.30 (m, 4H), 1.50 - 1.56 (m, 2H), 1.66 - 1.75 (m, 5H), 4.15 (s, 2H), 4.17 - 4.20 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.12 - 7.16 (m, 2H), 7.32 - 7.34 (m, 2H), 8.85 (s, 1H)
198			(CDCl ₃) 1.08 (s, 6H), 1.61 - 1.65 (m, 2H), 4.07 - 4.12 (m, 4H), 5.01 - 5.07 (m, 2H), 5.74 - 5.81 (dd, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.32 - 7.34 (d, 2H), 8.86 (s, 1H)
199			(CDCl ₃) 2.98 (dd, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.31 (dd, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.66-6.75 (m, 2H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.24 (dd, 2H), 8.78 (s, 1H)
200			(CDCl ₃) 1.28 (s, 9H), 3.90 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H), 8.88 (s, 1H)

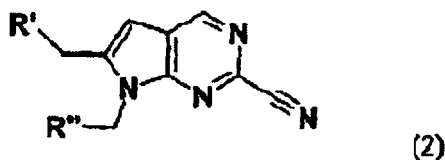
Ejemplo 201

6-(4-Cloro-bencil)-7-(2-ciclopentil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 6-(4-cloro-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (270 mg, 1.00 mmol), 2-ciclopentiletanol (140 mg, 1.20 mmol), y Ph₃P (310 mg, 1.20 mmol) en THF (3 mL) se agrega en forma de gota DEAD (190 mg, 1.10 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 3:1) seguido por purificación RP-HPLC para dar el compuesto del título; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.09-1.12 (m, 2H), 1.24-1.70 (m, 7H), 1.74-1.80 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.85 (s, 1H).

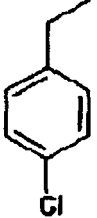
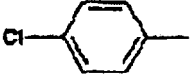
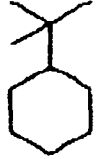
Ejemplos 202 a 210

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 201 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos P a T) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se



Ej.	R'	R''	NMR(400MHz δ)
202			(CDCl ₃) 0.88(t, 3H), 0.94(s, 6H), 1.25-1.34(m, 2H), 1.49-1.53(m, 2H), 4.14(t, 2H), 4.15(s, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.33(d, 1H), 8.86(s, 1H)
203			(CDCl ₃) 1.26-1.34(m, 2H), 1.53-1.65(m, 4H), 1.68-1.74(m, 2H), 2.36-2.42(m, 1H), 4.15(s, 2H), 4.18(s, 2H), 6.25(s, 1H), 7.13(d, 2H), 7.33(d, 2H), 8.84(s, 1H)
204			(CDCl ₃) 1.20-1.26(m, 2H), 1.4.0-1.73(m, 13H), 4.16(s, 2H), 4.17-4.20(m, 2H), 6.30(s, 1H), 7.14(d, 2H), 7.33(d, 2H), 8.85(s, 1H)
205			(CDCl ₃) 2.99(t, 2H), 3.72(s, 2H), 4.36(t, 2H), 6.20(s, 1H), 6.88-7.00(m, 6H), 7.31 (d, 2H), 8.87(s, 1H)
206			(CDCl ₃) -0.073-0.008(m, 2H), 0.38-0.42(m, 2H), 0.58-0.64(m, 1H), 1.62(q, 2H), 4.19(s, 2H), 4.28(t, 2H), 6.29(s, 1H), 7.13(d, 2H), 7.33(d, 2H), 8.85(s, 1H)
207			(CDCl ₃) 0.98-1.02(m, 2H), 1.27-1.30(m, 2H), 1.48-1.60(m, 4H), 1.62-1.74(m, 5H), 4.16(t, 2H), 4.16(s, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.14(d, 2H), 7.33(d, 2H), 8.86(s, 1H)
208			(CDCl ₃) 2.68(dd, 2H), 2.95(dd, 2H), 3.14-3.18(m, 1H), 4.08(s, 2H), 4.19(d, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.99(dd, 2H), 7.18-7.22(m, 4H), 7.26(dd, 2H), 8.88(s, 1H)

(Continuación)

Ej.	R'	R''	NMR (400MHz δ)
209			(CDCl ₃) 3.00 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.85 - 6.87 (m, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.23 - 7.25 (m, 2H), 7.31 - 7.33 (m, 2H), 8.87 (s, 1H)
210			(CDCl ₃) 0.89 (s, 6H), 1.05 - 1.32 (m, 6H), 1.70 - 1.73 (m, 1H), 1.84 - 1.92 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.09 - 7.11 (m, 2H), 7.32 - 7.34 (m, 2H), 8.83 (s, 1H)

Ejemplo 211

7-(3,3-Dimetil-butil)-6-estiril-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se disuelve 7-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroximetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo en CH₂-Cl₂. A la solución se agrega peryodinano de Dess-Martin a 0°C, y la solución resultante se agita. Después de dilución con H₂O, la mezcla se extrae dos veces con AcOEt, y se lava con solución salina. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano da 7-(3,3-dimetil-butil)-6-formil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo. El aldehído se disuelve en THF. A la solución se agregan dietil éster de ácido bencil-fosfónico e hidruro de sodio y la solución resultante se agita. La reacción se apaga por la adición con H₂O, y la mezcla se extrae dos veces con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran *in vacuo*. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano da el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.99 (s, 9H), (m, 2H), 3.80 (q, 2H), 4.16-4.21 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 7.24-7.26 (m, 4H), 8.87 (s, 1H).

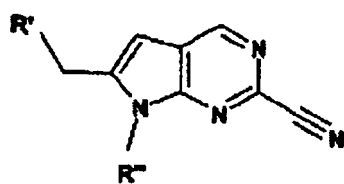
Ejemplo 212

7-(3,3-Dimetil-butil)-6-fenetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

El producto del Ejemplo 211 se disuelve en MeOH. La solución se desgasifica por evaporación y purga con nitrógeno bajo agitación unas pocas veces. Se agrega Pd/C (mmol) y la mezcla se desgasifica por evaporación y purga con hidrógeno bajo agitación unas pocas veces. La suspensión se agita vigorosamente bajo hidrógeno. Después de 2 h, la mezcla se filtra a través de celita y el filtrado se concentra. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano da el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.03 (s, 9H), 1.55-1.59 (m, 2H), 3.12 (s, 4H), 4.15-4.20 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), (m, 2H), 8.85 (s, 1H).

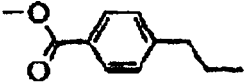
Ejemplo 213

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 211 y 212 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos P a T) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 21.



(2)

TABLA 21

(R' representa 3,3-dimetil-1-butilo)		
Ej.	R'	NMR(400MHz, δ)
213		(CDCl ₃) 1.03 (s, 9H), 1.58 - 1.60 (m, 2H), 3.14 - 3.17 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.19 - 4.23 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.99 - 8.01 (m, 2H), 8.85 (s, 1H).

Se disuelven *tert*-butil éster de ácido 5-Bromo-4-(3,3-dimetil-butilamino)-pirimidina-2-carbonitrilo y ácido (4-prop-2-inil-fenil)-carbámico en DMF. La mezcla se desgasifica por evaporación y purga con nitrógeno bajo agitación unas pocas veces. Se agregan (Ph₃P)PdCl₂, CuI, y Et₃N y la reacción se calienta bajo nitrógeno a 80°C. Después la mezcla se enfría a ta, la capa acuosa se extrae dos veces con AcOEt, y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina varias veces, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran bajo presión reducida.

El sólido amarillo se disuelve en CH₂-Cl₂. A la solución se agrega en forma de gota TFA, y la solución resultante se agita durante algunas horas. Después de dilución con H₂O, la mezcla se extrae dos veces con AcOEt, y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano da el compuesto del título como un sólido amarillo; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.00 (s, 9H), 3.67 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.16-4.20 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.65-6.67 (m, 2H), 6.97 (d, 2H), 8.83 (s, 1H).

Ejemplo 215

6-(4-Amino-bencil)-7-(3,3-dimetil-butil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

La amina del Ejemplo 214 se disuelve en CH₂-Cl₂. A la solución se agregan cloruro de 2-metoxi-etanosulfonilo y piridina a ta. Después se agita a ta durante algunas horas, la mezcla de reacción se diluye con H₂O. La mezcla se extrae con AcOEt dos veces, y los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄. Cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando AcOEt-Hexano da el compuesto del título; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.99 (s, 9H), 3.22 (t, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.16-4.21 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 8.86 (s, 1H).

Ejemplos 216 a 218

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 214 y 215 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a T) los siguientes compuestos de la fórmula 3 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 22.

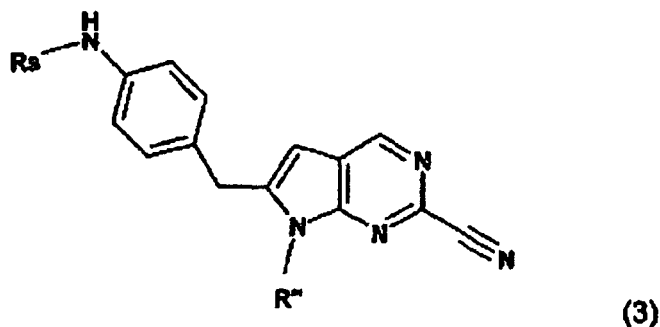


TABLA 22

Ej.	R ²	R ¹	NMR(400MHz, δ)
216			(CDCl ₃) 0.99 (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 8.84 (s, 1H)
217			(CDCl ₃) 0.99 (s, 9H), (m, 2H), 3.80 (q, 2H), 4.16 - 4.21 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 4H), 8.87 (s, 1H)
218			(CDCl ₃) 0.89 - 0.99 (m, 2H), 1.11 - 1.31 (m, 4H), 1.51 - 1.76 (m, 7H), 3.80 (q, 2H), 4.18 - 4.22 (m, 4H), 6.32 (s, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 4H), 8.87 (s, 1H)

Ejemplo 219

Ácido 3-[2-Ciano-7-(3,3-dimetil-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzoico

Se disuelve 7-(3,3-Dimetil-butil)-6-(3-formil-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo en THF/H₂O. y se hace reaccionar con NaClO₂ y NH₂SO₃H en THF/H₂O a una temperatura de 0°C; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.98 (s, 9H), 1.40-1.45 (m, 2H), 4.26-4.30 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.95-7.96 (m, 2H), 9.13 (s, 1H).

Ejemplo 220

7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-[3-(2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil)-bencil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-(3-hidroximetil-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (31 mg, 0.077 mmol) en CH₂-Cl₂ (0.5 mL) se agregan Ph₃P (24 mg, 0.092 mmol) y CBr₄ (33 mg, 0.093 mmol). Después se agita a ta durante 30 min, se agregan Ph₃P adicional (29 mg, 0.11 mmol) y CBr₄ (40 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 20 min, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 5:1) para dar el bromuro correspondiente.

A una solución de dicho bromuro (14 mg, 0.030 mmol) en DMF (0.3 mL) se agregan hidantoina (4 mg, 0.040 mmol) y K₂CO₃ (5 mg, 0.036 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 16 h. Después de dilución con EtOAc, la mezcla se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 2:3 a 1:2) para dar el compuesto del título; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.95(t, 2H), 3.79(s, 2H), 3.96(s, 2H), 4.34(t, 2H), 4.65(s, 2H), 5.23(s, 1H), 6.24(s, 1H), 6.87(d, 2H), 6.97(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.18(d, 2H), 7.28-7.35(m, 2H), 8.87(s, 1H).

Ejemplos 221 a 225

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 220 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos P a T) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 23.

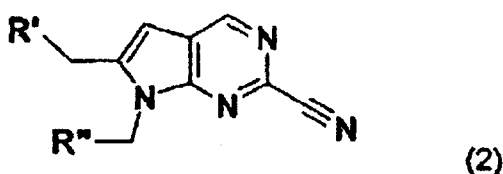


TABLA 23

Ej.	R'	R''	NMR (400MHz, δ)
221			(CDCl ₃) 2.93(t, 2H), 3.76(s, 2H), 3.95(d, 2H), 4.33(t, 2H), 4.66(s, 2H), 5.29(br, 1H), 6.23(s, 1H), 6.85(s, 2H), 7.02(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.39(d, 2H), 8.86(s, 1H)
222			(CDCl ₃) 1.53(s, 3H), 1.56(s, 3H), 2.93(t, 2H), 3.76(s, 2H), 4.34(t, 2H), 4.66(s, 2H), 6.22(s, 1H), 6.85(d, 2H), 7.04(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.35(d, 2H), 8.87(s, 1H)
223			(CDCl ₃) 1.83(br, 4H), 2.55(br, 4H), 2.94(t, 2H), 3.66(s, 2H), 3.82(s, 2H), 4.36(t, 2H), 6.25(s, 1H), 6.88(d, 2H), 6.97(br, 1H), 7.16(br, 1H), 7.22(d, 2H), 7.29-7.30(m, 2H), 8.86(s, 1H)
224			(CDCl ₃ , HCl salt) 2.74(s, 6H), 3.05(t, 2H), 3.77(s, 2H), 4.10(s, 2H), 4.43(t, 2H), 6.20(s, 1H), 6.90(d, 2H), 7.13(d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.39-7.56(m, 3H), 8.86(s, 1H), 13.0(br, 1H)
225			(DMSO-d ₆ , HCl salt) 1.07-1.17(m, 2H), 1.38(br, 1H), 1.44-1.50(m, 2H), 1.66-2.00(m, 10H), 3.00-3.06(m, 2H), 3.29-3.35(m, 2H), 4.26(l, 2H), 4.28(d, 2H), 4.37(s, 2H), 6.52(s, 1H), 7.39(d, 1H), 7.44-7.48(m, 2H), 7.52(d, 1H), 9.06(s, 1H), 10.58(br, 1H)

Ejemplo 226

6-(4-Cloro-3-hidroximetil-bencil)-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de (5-bromo-2-cloro-fenil)-metanol (272 mg, 1.23 mmol) y bis-(pinacolato)diboro (343 mg, 1.35 mmol) en DMSO (7 mL) se agregan KOAc (362 mg, 3.69 mmol) y Pd(dppf)Cl₂CH₂-Cl₂ (50 mg, 0.062 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 9 h. Después de dilución con éter, la mezcla se lava con agua (x2) y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 5:1) para dar el boro éster correspondiente. A una solución de 6-bromometil-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (88 mg, 0.234 mmol) y dicho boro éster (126 mg, 0.469 mmol) en THF (1.5 mL) se agregan Cs₂CO₃ (115 mg, 0.353 mmol) y Pd(dppf)Cl₂CH₂-Cl₂ (19 mg, 0.023 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se filtra a través de almohadilla de celita, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título; R_f = 0.25 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.98(t, 1H), 3.00(t, 2H), 3.73(s, 2H), 4.38(t, 2H), 4.77(d, 2H), 6.19(s, 1H), 6.87(dd, 2H), 6.92(dd, 1H), 7.22-7.25(m, 3H), 7.32(d, 1H), 8.86(s, 1H).

Ejemplos 227 a 228

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 226 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a T) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 24

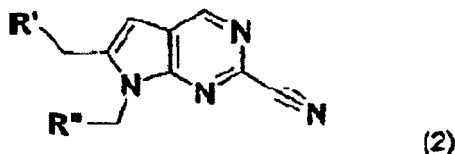


TABLA 24

Ej.	R'	R'	R. (solvente)	NMR(400MHz, δ), (CDCl_3)
227			0.27 (N-hexano: AcOEt=1:1)	1.86(t, 1H), 3.00(l, 2H), 3.73(s, 2H), 4.38(t, 2H), 4.75(d, 2H), 6.18(s, 1H), 6.87(d, 2H), 6.94-6.97(m, 1H), 7.03(l, 1H), 7.14(d, 1H), 7.24(d, 2H), 8.86(s, 1H)
228			0.28 (N-hexano: AcOEt=1:1)	0.88-0.98(m, 2H), 1.13-1.30(m, 4H), 1.49-1.54(m, 2H), 1.67-1.74(m, 5H), 4.17-4.21(m, 4H), 4.69(s, 2H), 6.33(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.23(s, 1H), 7.31-7.37(m, 2H), 8.84(s, 1H)

Ejemplo 229

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución del alquino (71 mg, 0.43 mmol) y la cianopirimidina (110 mg, 0.36 mmol) en DMF (2 mL) se agregan Et_3N (0.15 mL, 1.08 mmol), CuI (6.8 mg, 0.036 mmol), y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2 \text{Cl}_2$ (13 mg, 0.019 mmol). El frasco se evacua y se rellena con nitrógeno, y luego se agita a 80°C durante 2 h. Después de dilución con EtOAc, la mezcla se lava con agua (x2) y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 2:1) para dar el producto de acoplamiento.

A una solución del producto anterior (133 mg) en DMF (1 mL) se agrega 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 2.5 h. Después de dilución con EtOAc, la mezcla se lava con KHSO_4 acuoso 1 M y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 2:1 a 1:1) seguido por RP-HPLC para dar el compuesto del título; ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 0.95-1.05(m, 2H), 1.14-1.26(m, 3H), 1.29-1.37(m, 1H), 1.54-1.75(m, 11H), 1.80-1.83(m, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.19(t, 2H), 3.45(t, 2H), 3.59(t, 2H), 4.32(t, 2H), 6.37(s, 1H), 8.83(s, 1H).

Ejemplo 230

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 229 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a V) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 24.

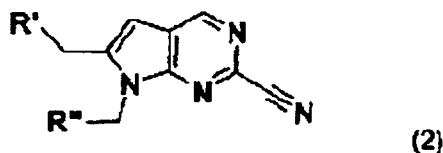
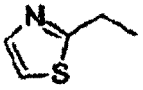
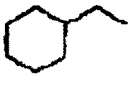


TABLA 24

Ej.	R'	R'	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ , CDCl ₃)
230			0.18 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.95-1.04(m, 2H), 1.15-1.26(m, 3H), 1.29-1.37(m, 1H), 1.60-1.83(m, 5H), 3.37 (t, 2H), 3.53(t, 2H), 4.26(t, 2H), 6.4.5(s, 1H), 7.24(d, 1H), 7.73(d, 1H), 8.85(s, 1H)

Ejemplo 231

7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-(3-metoximetil-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 1-bromo-3-metoximetil-benceno (286 mg, 1.42 mmol) y bis-(pinacolato)diboro (397 mg, 1.56 mmol) en DMSO (8 mL) se agregan KOAc (419 mg, 4.27 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂-Cl₂ (58 mg, 0.071 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después de dilución con éter, la mezcla se lava con agua (x2) y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 10:1) para dar el correspondiente boro éster. A una solución de 6-bromometil-7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (83 mg, 0.221 mmol) y el anterior boro éster (110 mg, 0.443 mmol) en THF (1.6 mL) se agregan Cs₂CO₃ (108 mg, 0.331 mmol), bencil alcohol (0.046 mmol, 0.445 mmol), y Pd(dppf)Cl₂.CH₂-Cl₂ (18 mg, 0.022 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se filtra a través de almohadilla de celita, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 4:1) seguido por RP-HPLC para dar el compuesto del título; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.94-2.01 (m, 2H), 2.42(t, 2H), 2.96(t, 2H), 3.24(t, 2H), 3.77(s, 2H), 4.36(t, 2H), 4.42(s, 2H), 6.20(s, 1H), 6.88(d, 2H), 6.97-6.98(m, 2H), 7.17(d, 1H), 7.17(d, 2H), 7.31(t, 1H), 8.86(s, 1H).

Ejemplo 232

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 230 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a X) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 25.

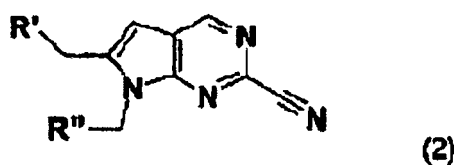
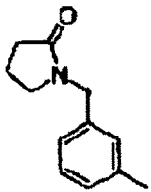
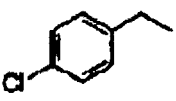


TABLA 25

Ej.	R'	R'	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ)
232			0.17 (n-hexano: AcOEt=1:3)	(CDCl ₃) 1.94-2.01 (m, 2H), 2.42(t, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.24(t, 2H), 3.77(s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.42(s, 2H), 6.20(s, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.97-6.98(m, 2H), 7.17(d, 1H), 7.17(d, 2H), 7.31 (t, 1H), 8.86(s, 1H)

Ejemplo 233

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se disuelven 6-Bromometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (80 mg, 0.23 mmol) y 4-fenil-piperidin-4-ol (41.8 mg, 0.23 mmol) en DMF (2 mL) y carbonato de potasio (63.6 mg, 0.46 mmol) se agrega a la solución. La mezcla de reacción se agita a ta durante 3 h y se apaga con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante HPLC de fase inversa y la fracción se recolecta y se evapora. Se agrega bicarbonato de sodio saturado y se neutraliza y la fase de agua se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para dar el compuesto del título; R_f = 0.30 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.02-1.05(m, 2H), 1.23-1.40(m, 3H), 1.71-1.86(m, 9H), 2.10-2.19(m, 2H), 2.61(t, 2H), 2.77-2.79(m, 2H), 3.78(s, 2H), 4.43-4.47(m, 2H), 6.54(s, 1H), 7.28(t, 1H), 7.37(t, 2H), 7.49(d, 2H), 8.88(s, 1H).

Ejemplos 234 a 296

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 233 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a X) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 26.

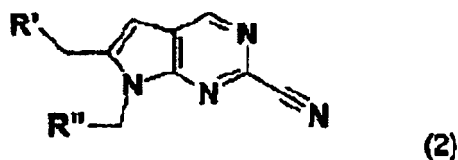
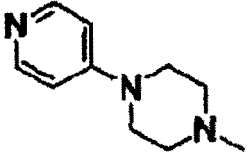
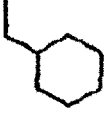
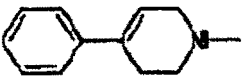
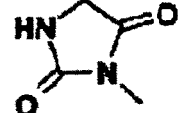
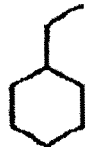
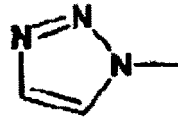
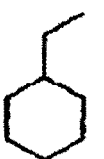
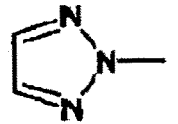
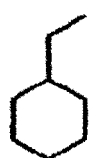
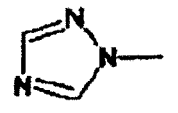
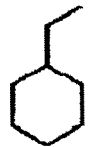


TABLA 26

Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR (400MHz δ; CDCl ₃)
234			0.15 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.39-1.51 (m, 2H), 1.69-1.82(m, 6H), 1.84-1.92(m, 1H), 2.04-2.14(m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.75-2.76(m, 2H), 3.77(s, 2H), 4.45-4.49(m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.28(t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.49(d, 2H), 8.90 (s, 1H).

TABLA 26 (continuación)

Ej.	R'	R''	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ ; CDCl ₃)
235			0.12 (diclorometano: MeOH=1:1)	0.85-1.42(m, 7H), 1.60-1.97(m, 6H), 2.61-2.64(m, 4H), 3.34-3.36(m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.41-4.94(m, 2H), 6.55(s, 1H), 6.66(d, 2H), 8.28(d, 2H), 8.98(s, 1H)
236			0.38 (n-hexano: AcOEt=2:1)	1.03(s, 9H), 1.69-1.73 (m, 2H), 2.56-2.57(m, 2H), 2.77(t, 2H), 3.19-3.21(m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.42-4.46(m, 2H), 6.04-6.05(s, 1H), 6.56(s, 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 8.89(s, 1H)
237			0.37 (AcOEt)	0.98-1.07(m, 2H), 1.14-1.31 (m, 3H), 1.39-1.42(m, 1H), 1.62-1.77(m, 5H), 1.84 (m, 2H), 4.05(s, 2H), 4.47-4.51 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)
238			0.03 (n-hexano: AcOEt=2:1)	0.91-1.00(m, 2H), 1.44-1.35(m, 4H), 1.39-1.45(m, 2H), 1.61-1.77(m, 5H), 4.27-4.31 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.68(s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.98 (s, 1H)
239			0.13 (n-hexano: AcOEt=2:1)	0.93-1.02(m, 2H), 1.11-1.36(m, 4H), 1.43-1.49(m, 2H), 1.62-1.79(m, 5H), 4.33-4.37(m, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.72(s, 1H), 7.68 (s, 2H), 8.95(s, 1H)
240			0.09 (n-hexano: AcOEt=2:1)	0.94-1.02(m, 2H), 1.15-1.34(m, 4H), 1.47-1.53(m, 2H), 1.62-1.79(m, 5H), 4.33-4.37(m, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.62(s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.96 (s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 26 (continuación)

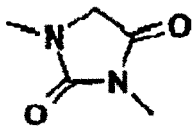
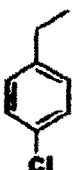
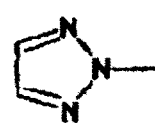
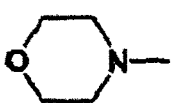
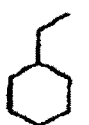
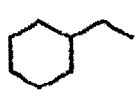
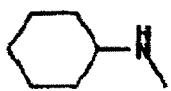
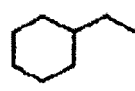
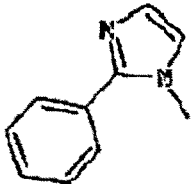
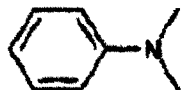
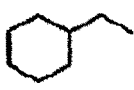
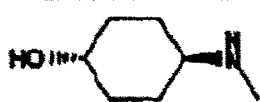
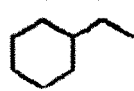
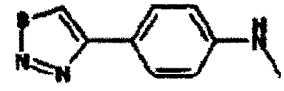
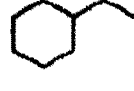
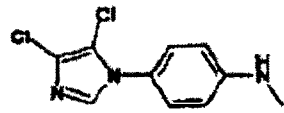
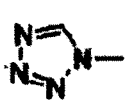
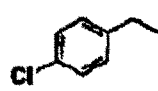
Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR (400MHz. δ : CDCl ₃)
241			0.17 (n-hexano: AcOEt=2:1)	0.97-1.07(m, 2H). 1.16-1.31 (m, 3H), 1.33-1.40(m, 1H). 1.61-1.76(m, 5H). 1.82-1.86(m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.94(s, 2H). 4.47-4.51 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.71(s, 1H), 8.90 (s, 1H)
242			0.32 (AcOEt)	2.90(t, 2H), 4.48(t, 2H). 5.36(s, 2H), 6.60(s, 1H), 6.97(d, 2H), 7.27(d, 2H), 7.44(s, 1H), 7.76(s, 1H), 9.01 (s, 1H)
243			0.43 (n-hexano: AcOEt=1:2)	2.93(t, 2H), 4.54(t, 2H), 5.46(s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H). 7.25-7.27(m, 2H), 7.66 (s, 2H), 8.87(s, 1H)
244			0.28 (n-hexano: AcOEt=2:1)	0.97- 1.06(m, 2H), 1.13-1.43(m, 4H), 1.68- 1.77(m, 5H), 1.81-1.84 (m, 2H), 2.49(t, 4H), 3.69-3.72(m, 8H), 4.40- 4.44(m, 2H), 6.52(s, 1H), 8.88(s, 1H)
245			(MS) 360.1	(DMSO-d ₆) 0.90-0.99(m, 2H), 1.11 - 1.19(m, 3H), 1.23-1.30 (m, 1H), 1.62-1.79(m, 7H), 4.37(t, 2H), 4.60(s, 2H), 6.57(t, 1H), 6.67(d, 2H), 6.70(s, 1H), 7.08 (dd, 2H), 9.05(s, 1H).
246			(MS) 366.0	8.95(s, 1H), 6.90(s, 1H), 4.35(t, 2H), 4.29(s, 2H), 2.99(br, 1H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.79-1.69(m, 8H), 1.54(dd, 2H), 1.30-1.14 (m, 8H). 1.03-0.93(m, 3H)

TABLA 26 (continuación)

Ej.	R'	R'	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ ; CDCl ₃)
247			(MS) 371.0	0.85(d, 6H), 1.37-1.46 (m, 3H), 4.08(t, 2H), 6.73(s, 2H), 6.59(s, 1H), 7.20(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.56(t, 2H), 7.65(t, 1H), 7.79(d, 2H), 8.99(s, 1H)
248			(MS) 374.1	0.90-0.98(m, 2H), 1.14-1.28(m, 4H), 1.53-1.58(m, 2H), 1.64-1.75(m, 5H), 3.17 (s, 3H), 4.14(t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.74(s, 1H), 7.09-7.12(m, 3H), 7.33-7.39(m, 2H), 8.92 (s, 1H)
249			(MS) 382.1	0.96-1.04(m, 2H), 1.54 (dd, 2H), 1.15-1.82(m, 15H), 2.10(dd, 2H), 2.58 (br, 1H), 3.65(br, 1H), 4.02(s, 2H), 4.38(t, 2H), 6.58(s, 1H), 8.88(s, 1H),
250			(MS) 444.0	0.99-1.05(m, 2H), 1.18-1.25(m, 3H), 1.31-1.37(m, 1H), 1.68-1.83(m, 7H), 4.37 (t, 2H), 4.65(s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.79(d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.46(s, 1H), 8.90 (s, 1H),
251			(MS) 494.0	0.99-1.05(m, 2H), 1.15-1.25(m, 3H), 1.31-1.38(m, 1H), 1.68-1.82(m, 7H), 4.37 (t, 2H), 4.62(s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.75(d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.48(s, 1H), 8.90 (s, 1H)
252			0.65 (n-hexano: AcOEt=1:1)	3.02(t, 2H), 4.61 (t, 2H), 5.56(s, 2H), 6.77(s, 1H), 6.97(d, 2H), 7.28(d, 2H), 8.54(s, 1H), 9.02(s, 1H)
253			0.17 (n-hexano: AcOEt=1:1)	3.05(t, 2H), 4.54(t, 2H), 5.24(s, 2H), 6.55(s, 1H), 6.93(d, 2H), 7.29(d, 2H), 8.48(s, 1H), 9.04(s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 26 (continuación)

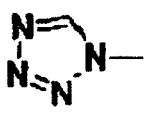
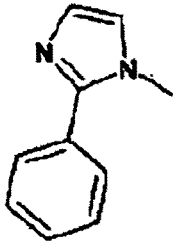
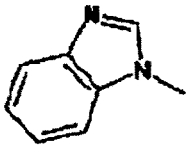
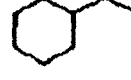
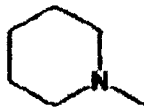
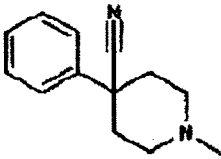
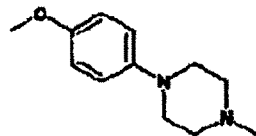
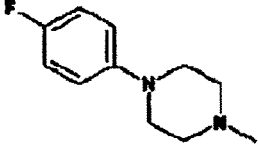
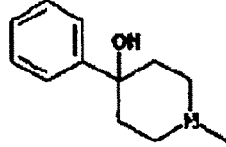
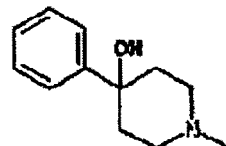
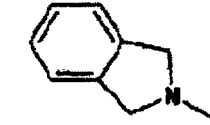
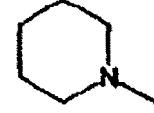
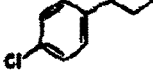
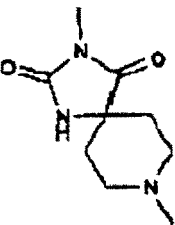
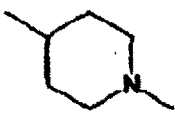
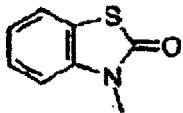
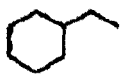
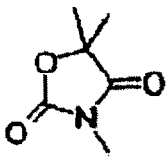
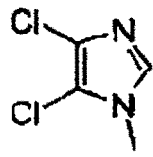
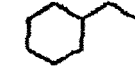
Ej.	R'	R''	R, (solvente)	NMR (400MHz, δ : CDCl ₃)
254			0.18 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.92-1.05(m, 2H), 1.11-1.40(m, 4H), 1.52-1.82(m, 7H), 4.41 (t, 2H), 6.05(s, 2H), 6.81 (s, 1H), 8.57(s, 1H), 9.00 (s, 1H)
255			0.15 (diethyl eter: AcOEt=1:1)	0.85-0.90(m, 2H), 1.10-1.18(m, 4H), 1.38-1.44(m, 2H), 1.63-1.69(m, 5H), 4.08 (dd, 2H), 5.42(s, 2H), 6.44(s, 1H), 7.00(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.54-7.55(m, 2H), 8.92(s, 1H)
256			0.21 (Diclorometano: MeOH=9:1)	0.90-0.95(m, 2H), 1.15-1.25(m, 4H), 1.46-1.50(m, 2H), 1.65-1.71 (m, 5H), 4.26 (dd, 2H), 5.59(s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.88(dd, 1H), 7.95(s, 1H), 8.90(s, 1H)
257			0.46 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.97-1.07(m, 2H), 1.17-1.29(m, 3H), 1.34-1.39(m, 1H), 1.43-1.47(m, 2H), 1.65-1.60(m, 4H), 1.68- 1.76(m, 5H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.41 (brs, 4H), 3.62(s, 2H), 4.42(dd, 2H), 6.48(s, 1H), 8.86(s, 1H)
258			0.59 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.08(s, 9H), 1.69-1.74 (m, 2H), 2.07-2.17(m, 4H), 2.65(dt, 2H), 3.00 (brd, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.41- 4.45(m, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.35-7.37(m, 1H), 7.42(dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.90(s, 1H)
259			0.10 (n-hexano: diethyl-eter =4:3)	1.06(s, 9H), 1.71-1.75 (m, 2H), 2.65(dd, 4H), 3.09(dd, 4H), 3.75(s, 2H), 3.77(s, 3H), 4.43-4.47(m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.83-6.90(m, 4H), 8.89(s, 1H)

TABLA 26 (continuación)

Ej.	R ¹	R ²	R ₃ (solvente)	NMR (400MHz, δ ; CDCl ₃)
260			0.56 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.04(s, 9H), 1.66-1.70 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 2.02-2.08(m, 2H), 2.33-2.38(m, 2H), 2.45-2.48(m, 2H), 2.69-2.72(m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.40-4.45(m, 2H), 6.48(s, 1H), 7.27-7.30(m, 3H), 7.35-7.38(m, 2H), 8.87 (s, 1H)
261			0.43 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.06(s, 9H), 1.70-1.76 (m, 2H), 2.65-2.67(m, 4H), 3.11-3.13(m, 4H), 3.76(s, 2H), 4.43-4.47 (m, 2H), 6.55(s, 1H), 6.85-6.88(m, 2H), 6.94-6.98(m, 2H), 8.89 (s, 1H)
262			0.29 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.08(s, 9H), 1.72-1.82 (m, 4H), 2.08-2.16(m, 2H), 2.58-2.64(m, 2H), 2.76-2.79(m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.45-4.49(m, 2H), 6.54(s, 1H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.37 (ddd, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 8.87(s, 1H)
263	 AA		Libre de sal 0.58 (n-hexano: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ 0.89-0.98(m, 2H), 1.08-1.25(m, 4H), 1.54-1.66(m, 5H), 1.78-1.78(m, 2H), 4.46 (dd, 2H), 4.67(brs, 2H), 4.80(brs, 2H), 5.02 (brs, 2H), 6.6-7.41 (m, 5H), 9.27(s, 1H), 12.49(brs, 1H)
264	 AA		Libre de sal 0.56 (n-hexano: AcOEt =1:1)	DMSO-d ₆ 1.28-1.37(m, 1H), 1.68-1.79(m, 5H), 4.46-4.72(m, 4H), 3.35-3.38(m, 2H), 4.46-4.47(m, 2H), 4.70 (dd, 2H), 7.03(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.28(s, 1H), 9.20(s, 1H), 10.96(brs, 1H)

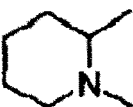
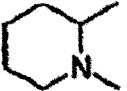
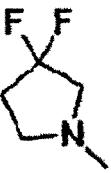
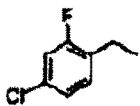
ES 2 297 378 T3

TABLA 26 (continuación)

Ej.	R'	R''	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ ; CDCl ₃)
265			0.09 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.98-1.07(m, 2H), 1.18-1.41 (m, 4H), 1.68-1.84(m, 9H), 2.11-2.16(m, 2H), 2.27-2.32(m, 2H), 2.92- 2.99(m, 2H), 3.03(s, 3H), 3.73-3.78(m, 2H), 4.40- 4.44(m, 2H), 5.84 (brs, 1H), 6.53(s, 1H), 8.89(s, 1H)
266			0.60 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.93(d, 3H), 1.15-1.28 (m, 2H), 1.34-1.46(m, 1H), 1.61-1.65(m, 2H), 1.99(brdd, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 3.13 (dd, 2H), 3.41(s, 2H), 4.. 59(dd, 2H), 6.45(s, 1H), 7.06-7.09(m, 2H), 7.25-7.27(m, 2H), 8.88 (s, 1H)
267			0.55 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.95-1.05(m, 2H), 1.15-1.30(m, 3H), 1.32-1.42(m, 1H), 1.58-1.62(m, 2H), 1.75-1.82(m, 5H), 4.40-4.44(m, 2H), 5.37 (d, 2H), 6.48(s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.19-7.30(m, 2H), 7.50(dd, 1H), 8.87 (s, 1H)
268			0.59 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.98-1.08(m, 2H), 1.20-1.28(m, 3H), 1.32-1.40(m, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.83-1.89(m, 3H), 1.73-1.77(m, 2H), 1.84(d, 2H), 4.45-4.49 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.69(s, 1H), 8.94(s, 1H)
269			0.33 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.95-1.03(m, 2H), 1.18-1.26(m, 3H), 1.30-1.40(m, 1H), 1.51-1.55(m, 2H), 1.70-1.80(m, 5H), 4.26- 4.30(m, 2H), 5.32(s, 2H), 6.43(s, 1H), 7.42(s, 1H), 8.96(s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 26 (continuación)

Ej.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR (400MHZ, δ, CDCl ₃)
270			MS 335.1 (M+H)	0.91-1.01(m, 2H), 1.15-1.25(m, 3H), 1.27-1.34(m, 1H), 1.44-1.50(m, 2H), 1.66-1.77(m, 5H), 4.23 (t, 2H), 5.42(s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.83(s, 1H), 8.95 (s, 1H)
271			MS 349.1 (M+H)	(CDCl ₃) 0.96-1.04(m, 2H), 1.16-1.28(m, 3H), 1.26-1.35(m, 1H), 1.54-1.60(m, 2H), 1.67-1.80(m, 5H), 2.44 (s, 3H), 4.26(t, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.25(s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.04(s, 1H), 8.91 (s, 1H)
272			MS 366.1 (M+H)	0.97-1.06(m, 2H), 1.14-1.28(m, 6H), 1.32-1.45(m, 4H), 1.50-1.51 (m, 2H), 1.67-1.79(m, 6H), 1.82-1.85(m, 2H), 1.99-2.03(m, 1H), 2.38 (br, 1H), 2.63(br, 1H), 3.31 (3.35)(s, 1H), 4.16 (4.20)(s, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 4.48-4.53(m, 1H), 6.48(s, 1H), 8.85(s, 1H)
273			MS 402.1 (M+H)	(DMSO-d ₆) 1.15(d, 3H), 1.25-1.34 (m, 5H), 1.45-1.52(m, 2H), 1.59-1.65(m, 2H), 1.72-1.90(m, 6H), 2.01-2.06(m, 3H), 2.40 (br, 1H), 2.55-2.59(m, 1H), 3.41(3.44)(s, 1H), 4.22(4.25)(s, 1H), 4.31-4.39(m, 1H), 4.41- 4.48(m, 1H), 6.75(s, 1H), 9.06(s, 1H)
274			0.45 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	2.28-2.37(m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.92(t, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.67(s, 2H), 4.60 (t, 2H), 6.53(s, 1H), 7.01-7.09(m, 3H), 8.92 (s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 26 (continuación)

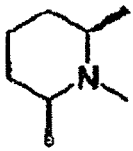
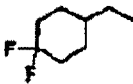
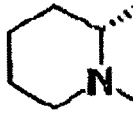
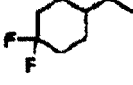
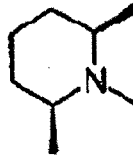
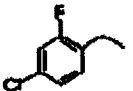
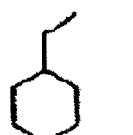
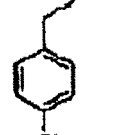
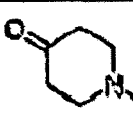
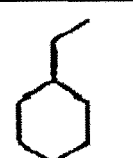
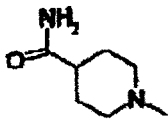
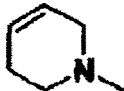
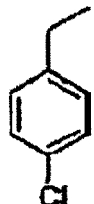
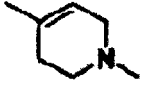
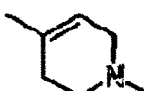
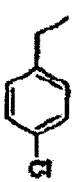
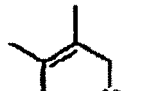
Ej.	R'	R'	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ , CDCl ₃)
275			0.56 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(DMSO-d ₆) 1.21(d, 3H), 1.27-1.35 (m, 2H), 1.33(d, 3H), 1.41 (br, 1H), 1.61-2.00 (m, 14H), 3.58-3.86(m, 2H), 4.41 (4.47)(t, 2H), 4.57(4.83)(d, 2H), 7.55 (7.68)(s, 1H), 9.21(9.22) (s, 1H), 10.41 (10.49) (br, 1H)
276			0.56 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.19(d, 3H), 1.34-1.50 (m, 7H), 1.65-1.84(m, 6H), 1.89-2.03(m, 3H), 2.08-2.17(m, 2H), 2.38 (br, 1H), 2.60-2.83(m, 1H), 3.33(d, 1H), 4.18(d, 1H), 4.35- 4.43(m, 1H), 4.49-4.56(m, 1H), 6.50 (s, 1H), 8.86(s, 1H)
277			0.62 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(DMSO-d ₆) 1.15(1.28)(d, 6H), 1.61-1.78(m, 4H), 1.87-1.93(m, 2H), 3.07-3.14(m, 2H), 3.55-3.64(m, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.64-4.73(m, 3H), 7.03-7.15(m, 2H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.51 (7.68)(s, 1H), 9.15(9.16) (s, 1H), 10.49(br, 1H)
278			0.42 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.98-1.02(m, 2H), 1.21-1.34 (m, 4H), 1.64-1.82(m, 11H), 2.54 (br s, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.38-4.42(m, 2H), 6.50 (s, 1H), 8.87(s, 1H)
279			0.29 (n-hexano: AcOEt=1:1)	1.81 (br s, 4H), 2.50(br s, 4H), 3.12(t, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.58(t, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.05(d, 2H), 7.24 (d, 2H), 8.89(s, 1H)
280			0.33 (n-hexano: AcOEt=1:1)	0.98-1.027(m, 2H), 1.12-1.45(m, 4H), 1.67-1.85(m, 7H), 2.47 (t, 4H), 2.82(t, 4H), 3.82 (s, 2H), 4.47(t, 2H), 6.55 (s, 1H), 8.90(s, 1H)

TABLA 26 (continuación)

Ej.	R ¹	R ²	R _y (solvente)	NMR (400MHz, δ ; CDCl ₃)
281			0.41 (Diclorometano: MeOH=9:1)	0.95-1.08(m, 2H). 1.05-1.41 (m, 4H), 1.64-1.91 (m, 11H). 2.08-2.25(m, 3H). 2.92 (s, 2H), 3.68(s, 2H), 4.42 (t, 2H). 5.30(br d, 2H). 6.49(s, 1H), 8.87(s, 1H)
282			0.60(n-hexano: AcOEt= 1:1)	2.10-2.25(m, 2H). 2.57 (t, 2H). 2.94-2.98(m, 2H). 3.13(t, 2H). 3.51 (s, 2H), 4.58(t, 2H), 5.61-5.70(m, 1H). 5.75-5.82(m, 1H). 6.50 (s, 1H), 7.07(d, 2H), 7.24 (d, 2H), 8.90(s, 1H)
283			0.63(n-hexano: AcOEt= 1:2)	0.96-1.08(m, 2H). 1.12-1.40(m, 4H). 1.62-1.85(m, 7H). 2.12-2.20(m, 2H). 2.62 (t, 2H). 2.99(t, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.38-4.44(m, 2H), 5.61-5.68(m, 1H), 5.74-5.82(m, 1H). 6.53 (s, 1H), 8.98(s, 1H)
284			0.57(n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.93-1.04(m, 2H). 1.17-1.41 (m, 4H), 1.63-1.84(m, 10H). 1.98-2.09(m, 2H). 2.81 (t, 2H). 2.94(br s, 2H), 3.74(s, 2H), 4.44(t, 2H), 5.33(br s, 1H), 6.52(s, 1H). 8.87(s, 1H)
285			0.55(n-hexano: AcOEt= 1:1)	1.70(s, 3H), 2.05(br s, 2H), 2.55(t, 2H), 2.91 (br s, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.57(t, 2H), 5.36 (br s, 1H), 6.49(s, 1H). 7.04(d, 2H), 7.25(d, 2H), 8.90(s, 1H)
286			0.58(n-hexano: AcOEt= 1:1)	1.58(s, 3H). 1.64(s, 3H), 2.06(br s, 4H), 2.52(t, 2H), 2.79(br s, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.48(s, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.49(s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.24(d, 2H), 8.90(s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 26 (continuación)

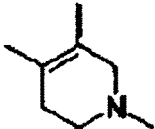
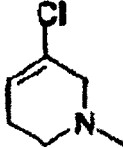
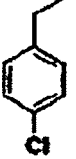
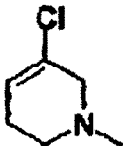
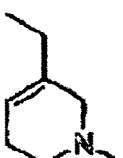
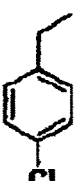
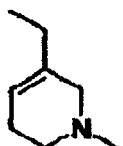
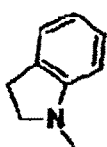
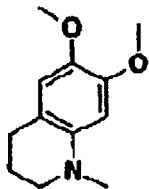
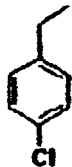
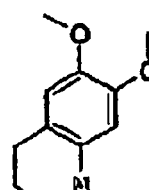
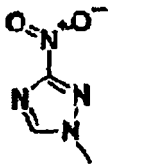
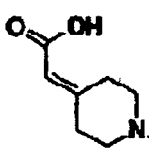
Ej.	R'	R'	R ₁ (solvente)	NMR (400MHz, δ ; CDCl ₃)
287			0.62(n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.95-1.04(m, 2H), 1.15-1.38 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.60-1.82(m, 10H), 2.17(br s, 2H), 2.57(t, 2H), 2.83(br s, 2H), 3.73(s, 2H), 4.41 (t, 2H), 6.52(s, 1H), 8.87(s, 1H)
288			0.51(n-hexano: AcOEt= 1:1)	2.15-2.28(m, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.05-3.18(m, 4H), 3.51 (s, 2H), 4.57(t, 2H), 5.90(br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.25(d, 2H), 8.92(s, 1H)
289			0.55(n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.93-1.05(m, 2H), 1.14-1.40(m, 4H), 1.61-1.82(m, 17H), 2.20-2.28(m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.13(br s, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.40(t, 2H), 5.83-5.92(m, 1H), 6.54 (s, 1H), 8.90(s, 1H)
290			0.48 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	1.02(t, 3H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.10-2.18(m, 2H), 2.52(t, 2H), 2.88(br s, 1H), 3.12(t, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.56(t, 2H), 5.48 (br s, 1H), 6.50(s, 1H), 7.07(d, 2H), 7.25(d, 2H), 8.91 (s, 1H)
291			0.70 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.93-1.08(m, 5H), 1.15-1.40 (m, 4H), 1.62-1.85(m, 11H), 1.92 (br q, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.56(s, 2H), 2.88 (br s, 2H), 3.76(s, 2H), 4.42 (t, 2H), 5.45-5.59 (m, 1H), 6.53(s, 1H), 8.88(s, 1H)
292			0.69 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.90-1.00(m, 2H), 1.12-1.39 (m, 4H), 1.59-1.80(m, 7H), 3.00 (t, 2H), 3.30(t, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.42(s, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.60(s, 1H), 6.78 (t, 1H), 7.11(t, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.90(s, 1H)

TABLA 26 (continuación)

Ej.	R'	R'	R _f (solvente)	NMR (400MHz, δ ; CDCl ₃)
293			0.62 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	2.73(t, 2H), 2.80(t, 4H), 3.10(t, 2H), 3.53(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.61(t, 2H), 6.48(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.93(d, 2H), 7.17(d, 2H), 8.93(s, 1H)
294			0.44 (n-hexano: AcOEt= 1:1)	0.89-0.99(m, 2H), 1.08-1.48(m, 4H), 1.56-1.77(m, 7H), 2.76-2.87(m, 4H), 3.58(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.87(s, 2H), 4.48(t, 2H), 6.47(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.61(s, 1H), 8.91(s, 1H)
295			0.25 (n-hexano: AcOEt= 1:3)	0.90-1.08(m, 2H), 1.18-1.42(m, 4H), 1.51-1.82(m, 7H), 4.39(t, 2H), 5.73(s, 2H), 6.77(s, 1H), 8.24(s, 1H), 9.05(s, 1H)
296			0.47 (n-hexano: AcOEt= 5:1)	0.96-1.08(m, 2H), 1.12-1.42(m, 4H), 1.68-1.89(m, 7H), 2.35-2.39(m, 2H), 2.57-2.64(m, 4H), 2.97-3.04(m, 2H), 3.70(s, 2H), 4.41-4.48(m, 2H), 5.72(s, 1H), 6.51(s, 1H), 8.89(s, 1H)

Ejemplo 297

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se reduce 7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo en metanol por borohidruro de sodio al alcohol correspondiente; R_f = 0.15 (n-hexano:AcOEt = 1:2). NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.94-1.09(m, 2H), 1.15-1.42(m, 4H), 1.52-1.78(m, 11H), 1.80-1.94(m, 4H), 2.21-2.29(m, 2H), 2.74-2.78(m, 2H), 3.67(s, 2H), 4.42(t, 2H), 6.49(s, 1H), 8.87(s, 1H).

Ejemplo 298

6-(8-Acetil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil)-7-(3,3-dimetil-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 6-Bromometil-7-(3,3-dimetil-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (440 mg, 1.37 mmol) en DMF (5 mL), se agregan clorhidrato de 1-(2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-etanona (Ejemplo ZG, 300 mg, 1.37 mmol) y K₂CO₃ (568 mg, 4.11 mmol) y trietilamina (5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 11 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con AcOEt (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:1) para proporcionar el compuesto del título; R_f = 0.30 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.05(s, 9H), 1.53-1.72(m, 8H), 2.07(s, -3H), 2.40-2.48(m, 2H), 2.60-2.69(m, 2H), 3.35-3.45(m, 2H), 3.60-3.67(m, 1H), 3.74-3.82(m, 2H), 4.40-4.44(m, 2H), 6.49(s, 1H), 8.87(s, 1H).

Ejemplos 299 a 330

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 298 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a X y ZA a ZV) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 27.

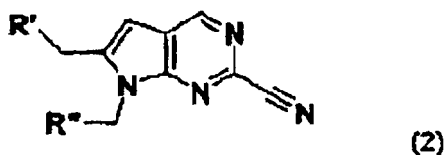
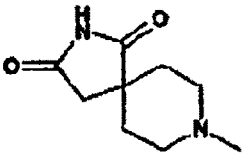
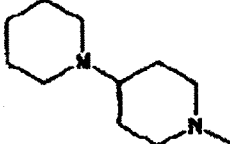
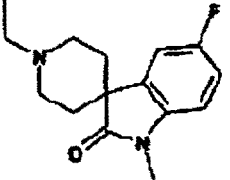
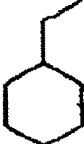
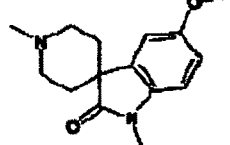
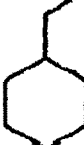
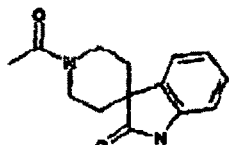
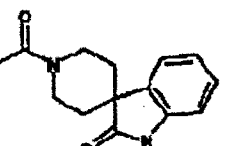
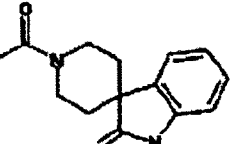


TABLA 27

Ej	R'	R'	NMR(400MHz CDCl ₃ δ)
299			1.50-1.71 (m, 6H), 2.06(s, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.48-2.65 (m, 2H), 3.10-3.14(m, 2H), 3.29-3.52(m, 5H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.58-4.81 (m, 2H), 6.48(s, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 8.89 (s, 1H).
300			1.53-1.55(m, 2H), 1.63-1.70(m, 6H), 2.35(s, 2H), 2.58-2.60(m, 2H), 2.75(s, 3H), 3.05-3.13(m, 2H), 3.20-3.28(m, 2H), 3.48(s, 2H), 4.57-4.61 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.97-6.99(m, 2H), 7.22-7.25(m, 2H), 8.90(s, 1H).
301			1.04(s, 9H), 1.66-1.70(m, 8H), 2.43(bra, 2H), 2.62-2.65(m, 2H), 2.75(s, 3H), 3.09-3.15(m, 2H), 3.20-3.25(m, 2H), 3.78(s, 2H), 4.39-4.43(m, 2H), 6.49 (s, 1H), 8.88(s, 1H).
302			0.97-1.03(m, 2H), 1.15-1.34(m, 5H), 1.56-1.80(m, 12H), 2.35-2.40(m, 6H), 2.55-2.58(m, 2H), 3.45(s, 2H), 3.75(s, 2H), 4.38-4.41 (m, 2H), 6.47(s, 1H), 7.29-7.30(m, 5H), 8.86(s, 1H).

ES 2 297 378 T3

TABLA 27 (continuación)

Ej	R'	R''	NMR(400MHz, CDCl ₃ , δ)
303			1.53-1.60(m, 4H), 2.09-2.16(m, 4H), 2.59(s, 2H), 2.80-2.83(m, 2H), 3.12-3.14(m, 2H), 3.37(s, 2H), 4.55-4.64(m, 2H), 6.47(s, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.75(brs, 1H), 8.90(s, 1H).
304			0.96-1.07(m, 26H), 2.06-2.08 (m, 2H), 2.55-2.65(m, 4H), 2.92- 2.95(m, 2H), 3.65(s, 2H), 4.38- 4.42 (m, 2H), 6.48(s, 1H), 8.87 (s, 1H).
305			0.98-1.39(m, 9H), 1.65-1.82(m, 7H), 1.99-2.03(m, 4H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.74-2.77(m, 2H), 2.92- 2.98 (m, 2H), 4.36-4.39(m, 2H), 5.10(s, 2H), 6.40(s, 1H), 6.60-6.72(m, 1H), 6.89-6.93(m, 1H), 7.16-7.18(m, 1H), 8.86(s, 1H)
306			0.97-1.39(m, 6H), 1.60-1.82(m, 8H), 1.98-2.00(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.71-2.74(m, 2H), 2.92- 2.94(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.36- 4.40(m, 2H), 5.09(s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.66-6.73(m, 2H), 7.02 (d, 1H), 8.85(s, 1H).
307			1.02-1.42(m, 6H), 1.68-1.95(m, 11H), 2.12(s, 3H), 3.75-3.85(m, 2H), 4.01-4.07(m, 1H), 4.24- 4.29(m, 1H), 4.40-4.44(m, 2H), 5.16(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.84- 6.86(m, 1H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.24- 7.33(m, 2H), 8.85 (s, 1H).
308			1.09(s, 9H), 1.70-1.74(m, 2H), 1.88-1.94(m, 4H), 2.10 (s, 3H), 3.74-3.81 (m, 2H), 4.04-4.14(m, 1H), 4.28-4.29(m, 1H), 4.38- 4.42(m, 2H), 5.13(s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.80(d, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.23-7.32(m, 2H), 8.85 (s, 1H).
309			1.38-1.93(m, 13H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.19(s, 3H), 3.72-3.94 (m, 2H), 3.99-4.06(m, 1H), 4.29- 4.29(m, 1H), 4.41-4.45(m, 2H), 5.12(s, 2H), 6.48(s, 1H), 6.84-6.86(m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.24-7.32(m, 2H), 8.80 (s, 1H)

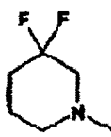
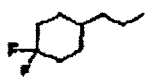
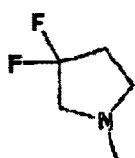
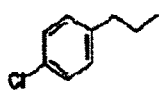
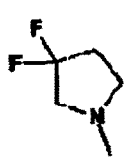
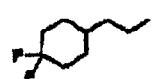
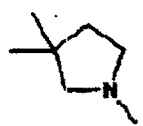
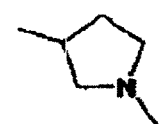
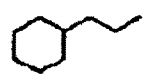
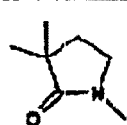
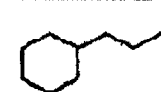
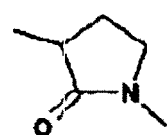
ES 2 297 378 T3

TABLA 27 (continuación)

Ej	R'	R''	NMR(400MHz, CDCl ₃ , δ)
310			(DMSO-d ₆) 1.07(t, 3H), 1.24-1.46(m, 3H), 1.69-2.02(m, 12H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.80-2.90(m, 2H), 3.25-3.36(m, 2H), 4.40-4.44(m, 2H), 5.26(s, 2H), 6.54(s, 1H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.55-7.57(m, 1H), 9.02 (s, 1H).
311			(DMSO-d ₆) 1.03(s, 9H), 1.66-1.70(m, 2H), 1.92-2.00(m, 4H), 2.55-2.59(m, 4H), 3.87(s, 2H), 4.37-4.41 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 9.09(s, 1H)
312			(DMSO-d ₆) 1.92-1.99(m, 4H), 2.52-2.56(m, 4H), 3.11 (dd, 2H), 3.88(s, 2H), 4.80(dd, 2H), 6.74(s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.27-7.29(m, 2H), 9.07 (s, 1H)
313			(DMSO-d ₆) (AA) 1.01 (s, 9H), 1.66-1.71 (m, 4H), 1.91-1.94(m, 2H), 2.50-2.55(m, 2H), 2.72-2.77(m, 2H), 3.93 (bre, 2H), 4.35-4.39(m, 2H), 6.82(s, 1H), 9.11 (s, 1H)
314			1.68-1.74(m, 2H), 1.82-1.92(m, 2H), 2.37-2.40(m, 2H), 2.58(dd, 2H), 3.07(dd, 2H), 3.39(s, 2H), 4.53(dd, 2H), 6.45(s, 1H), 6.98 (dd, 2H), 7.17-7.20(m, 2H), 8.85 (s, 1H)
315			DMSO-d ₆ 0.96-1.02(m, 2H), 1.17-1.33(m, 4H), 1.81-1.71(m, 5H), 1.78-1.80(m, 2H), 1.91-2.01 (m, 4H), 2.56-2.61 (m, 4H), 3.86(s, 2H), 4.35-4.39(m, 2H), 6.78(s, 1H), 9.08(s, 1H)
316			0.92-1.02(m, 2H), 1.16-1.39(m, 4H), 1.60-1.82(m, 9H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.51-2.54(m, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.80(s, 2H), 4.39-4.43 (m, 2H), 6.58(s, 1H), 8.90 (s, 1H)
317			1.32-1.46(m, 3H), 1.64-1.81 (m, 4H), 1.89-2.04(m, 6H), 2.09-2.16(m, 2H), 2.61-2.65(m, 4H), 3.75(s, 2H), 4.41-4.45(m, 2H), 6.55(s, 1H), 8.91 (s, 1H)

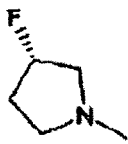
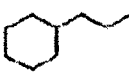
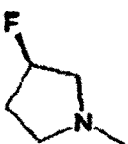
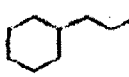
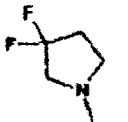
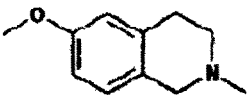
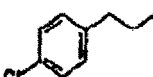
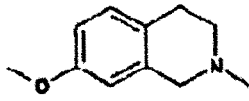
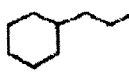
ES 2 297 378 T3

TABLA 27 (continuación)

Ej	R'	R'	NMR(400MHz, CDCl ₃ , δ)
318			1.29-1.43(m, 4H), 1.69-1.75(m, 5H), 1.83-1.91 (m, 4H), 2.02-2.08(m, 2H), 2.45-2.48(m, 2H), 2.65(t, 2H), 3.73(s, 2H), 4.34-4.38(m, 2H), 8.50(s, 1H), 8.85 (s, 1H)
319			2.26-2.37(m, 2H), 2.75(dd, 2H), 2.90(t, 2H), 3.13(dd, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.57(dd, 2H), 6.51(s, 1H), 7.02(dd, 2H), 7.24(d, 2H), 8.93(s, 1H)
320			0.96-1.05(m, 2H), 1.16-1.39(m, 4H), 1.65-1.82(m, 7H), 2.28-2.37(m, 2H), 2.81 (dd, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.85(s, 2H), 4.38-4.40 (m, 2H), 6.55(s, 1H), 8.90(s, 1H)
321			DMSO 1.19-1.28(m, 2H), 1.43-1.52(m, 1H), 1.70-1.88(m, 6H), 1.98-2.04(m, 2H), 2.21-2.32(m, 2H), 2.78(dd, 2H), 2.96(t, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.33-4.37(m, 2H), 6.79 (s, 1H), 9.10(s, 1H)
322			0.96-1.06(m, 2H), 1.08(s, 6H), 1.19-1.43(m, 4H), 1.59-1.83(m, 9H), 2.33(s, 2H), 2.63(dd, 2H), 3.77(s, 2H), 4.41-4.45(m, 2H), 6.48(s, 1H), 8.86(s, 1H)
323	 AA		0.96-1.04(m, 5H), 1.13-1.41 (m, 5H), 1.66-1.76(m, 5H), 1.77-1.83(m, 2H), 1.99-2.08(m, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.53-2.67(m, 2H), 2.76(dd, 1H), 3.79(brs, 2H), 4.38-4.42(m, 2H), 6.50(s, 1H), 8.86 (s, 1H)
324			0.96-1.04(m, 2H), 1.18-1.39(m, 11H), 1.59-1.82(m, 6H), 1.89 (dd, 2H), 3.22(dd, 2H), 4.29-4.33(m, 2H), 4.63(s, 2H), 6.62 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)
325			0.95-1.05(m, 2H), 1.15-1.42(m, 7H), 1.56-1.82(m, 8H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.49-2.59(m, 1H), 3.19-3.27 (m, 2H), 4.30-4.34(m, 2H), 4.60-4.64(m, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 6.53(s, 1H), 8.91 (s, 1H)

ES 2 297 378 T3

TABLA 27 (continuación)

Ej	R'	R''	NMR(400MHz, CDCl ₃ , δ)
326			0.96-1.02(m, 2H), 1.04-1.37(m, 4H), 1.86-1.82(m, 6H), 2.04-2.21 (m, 2H), 2.48-2.54(m, 1H), 2.72-2.95 (m, 3H), 3.86(s, 2H), 4.38-4.42(m, 2H), 5.08-5.12(m, 1H), 5.23-5.28(m, 1H), 6.52(s, 1H), 8.88(s, 1H)
327			0.94-1.04(m, 2H), 1.15-1.39(m, 4H), 1.85-1.82(m, 6H), 2.01-2.23(m, 2H), 2.49-2.54(m, 1H), 2.80-2.95 (m, 3H), 3.87(s, 2H), 4.38-4.42(m, 2H), 5.10-5.13(m, 1H), 5.24-5.28(m, 1H), 6.53(s, 1H), 8.88(s, 1H)
328			1.08(s, 9H), 1.56-1.60(m, 2H), 2.68-2.74(m, 2H), 3.62-3.72(m, 4H), 4.48-4.53(m, 4H), 7.31 (s, 1H), 9.04 (s, 1H)
329			2.71-2.74(m, 2H), 2.84-2.89(m, 2H), 3.08(dd, 2H), 3.54-3.59(m, 4H), 3.78(s, 3H), 4.59(dd, 2H), 6.55(s, 1H), 6.55(d, 1H), 6.71-6.74(m, 1H), 6.90-6.93(m, 3H), 7.14-7.18(m, 2H), 8.92(s, 1H)
330			CDCl ₃ 0.87-0.97(m, 2H), 1.09-1.34(m, 4H), 1.59-1.75 (m, 7H), 2.76-2.82(m, 2H), 2.86-2.90(m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.86(brs, 2H), 4.41-4.45(m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.65(d, 1H), 6.68-6.72(m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 8.90(s, 1H)

Ejemplo 331

6-[3-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilmetil]-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de sal de ácido trifluoroacético 7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(2-oxo-3-piperidin-4-il-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (141 mg, 0.29 mol) en diclorometano (2 mL), se agregan trietilamina (395 µl) y anhídrido acético (60 µl, 0.63 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se apaga con agua helada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O, solución salina y se seca sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice da el compuesto del título; R_f = 0.30 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95-1.33(m, 5H), 1.53-1.96(m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.66-2.72(m, 1H), 3.22-3.29(m, 1H), 4.01-4.11 (m, 1H), 4.40-4.44(m, 2H), 4.54-4.60(m, 1H), 4.87-4.91 (m, 1H), 5.29(s, 2H), 6.54(s, 1H), 6.96-7.17(m, 4H), 8.88(s, 1H).

Ejemplo 332

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-[3-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de sal de ácido trifluoroacético 7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(2-oxo-3-piperidin-4-il-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (141 mg, 0.29 mol) en diclorometano (2 mL), se agregan trietilamina (395 µl) y anhídrido acético (60 µl, 0.77 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se apaga con agua helada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O, solución salina y se secan sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice da el compuesto del título; R_f = 0.30 (n-hexano:AcOEt = 1:1). ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.93-1.01(m, 2H), 1.13-1.33(m, 3H), 1.54-1.78(m, 8H), 1.95-2.04(m, 2H), 2.52-2.63(m, 2H), 2.87-2.93(m, 5H), 4.03-4.06(m, 2H), 4.40-4.44(m, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 5.29(s, 2H), 6.53(s, 1H), 6.97-7.24(m, 4H), 8.88(s, 1H).

ES 2 297 378 T3

Ejemplo 333

6-(8-Acetil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de sal de ácido trifluoroacético 7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (142 mg, 0.28 mmol) en diclorometano (2 mL), se agregan trietilamina (395 μ L) y anhídrido acético (54 μ L, 0.57 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se apaga con agua helada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O, solución salina y se seca sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice da el compuesto del título; R_f = 0.30 (n-hexano:AcOEt = 1:1). ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 0.97-1.40(m, 6H), 1.64-1.82(m, 9H), 2.14(s, 3H), 2.37-2.44(m, 2H), 3.40-3.48(m, 1H), 3.74-3.79(m, 1H), 3.93-4.01(m, 1H), 4.34-4.38(m, 2H), 4.56-4.66(m, 3H), 4.87(s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.74-6.76(m, 2H), 6.91-6.95(m, 1H), 7.23-7.25(m, 2H), 8.94(s, 1H).

Ejemplo 334

7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-(4-fenilacetil-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de terc-butil éster de ácido 4-{7-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-ciano-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil}-piperazina-1-carboxílico (125 mg, 0.26 mmol) en diclorometano (1 mL), se agrega ácido trifluoroacético (1 mL). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, el disolvente se evapora para dar sal de ácido trifluoroacético 7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-piperazin-1-ilmetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo; R_f = 0.10 (CH₂ Cl₂:MeOH = 10:1).

A una solución de sal de ácido trifluoroacético 7-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-piperazin-1-ilmetil-7H-pirrol [2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo en piridina (5 mL), se agrega cloruro de fenilacetilo (172 μ L, 1.30 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 6 h a 80°C, se apaga con agua helada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O, solución salina y se seca sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice da el compuesto del título; R_f = 0.30 (n-hexano:AcOEt = 1:1). ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.18-2.21 (m, 2H), 2.37-2.39(m, 2H), 3.09-3.13(m, 2H), 3.32(s, 2H), 3.40-3.48(m, 2H), 3.63-3.65(m, 2H), 3.72(s, 2H), 4.55-4.59(m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.96-6.98(m, 2H), 7.21-7.33(m, 7H), 8.89(s, 1H).

Ejemplo 335

6-(2-Acetil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 6-bromometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (290 mg, 0.84 mmol) en DMF (1.7 mL), se agregan terc-butil éster de ácido 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico (201 mg, 0.84 mmol) y carbonato de potasio (138 mg, 1.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con AcOEt (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:1) para dar terc-butil éster de ácido 8-[2-ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico; R_f = 0.45 (n-hexano:AcOEt = 1:1).

A una solución de terc-butil éster de ácido 8-[2-ciano-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico (300 mg, 0.59 mmol) en diclorometano (5 mL), se agrega ácido trifluoroacético (3 mL). Después de agitar durante 1.5 h a temperatura ambiente, el disolvente se evapora para dar sal de ácido trifluoroacético 7-(2-ciclohexil-etil)-6-(2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo en rendimiento cuant; R_f = 0.10(CH₂-Cl₂:MeOH = 10:1).

A una solución de sal de ácido trifluoroacético 7-(2-ciclohexil-etil)-6-(2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo en piridina (5 mL), se agrega anhídrido acético (0.28 mL, 2.90 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se apaga con agua helada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con H₂O, solución salina y se seca sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice da el compuesto del título; R_f = 0.30 (n-hexano:AcOEt = 1:1). ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.00-1.84(m, 17H), 2.04(s, 3H), 2.33-2.56(m, 4H), 3.25-3.35(m, 2H), 3.47-3.53(m, 2H), 3.66-3.69(m, 2H), 4.38-4.43(m, 2H), 6.49(s, 1H), 8.87(s, 1H).

Ejemplo 336

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-indol-1-ilmetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 7-(2-ciclohexil-etil)-6-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-7H-pirrol [2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (NVP-TAC583, 167 mg, 0.481 mmol) en tolueno (1.5 mL) se agrega MnO₂ (487 mg). Después de 1 h, se agrega MnO₂ (430 mg) adicional, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 36 h. a esta mezcla se agrega el MnO₂ adicional (430 mg), y la mezcla resultante se calienta a 50°C durante 2 h. La mezcla se filtra a través de almohadilla de celita, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice

ES 2 297 378 T3

(n-hexano:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 0.77-0.84(m, 2H), 1.06-1.14(m, 4H), 1.24-1.30(m, 2H), 1.60-1.63(m, 5H), 4.29(t, 2H), 5.84(s, 2H), 6.38(s, 1H), 6.56(d, 1H), 7.06(t, 1H), 7.14(t, 1H), 7.44(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.60(d, 1H), 9.05(s, 1H); R_f 0.47 (n-hexano:EtOAc = 1:1).

5 Ejemplo 337

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-(6-fluoro-indol-1-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 6-fluoro-1H-indol (147 mg, 1.09 mmol) en THF (3.7 mL) se agrega NaH (60%, 48 mg, 1.20 mmol) a 0°C. Después se agita a 0°C durante 20 min, a esta mezcla se agrega bromuro de propargilo (0.1 mL, 1.33 mmol), y la mezcla se agita a 0°C durante 11 h. La reacción se apaga por la adición de agua, y la mezcla se extrae con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 10:1) para dar el propargil indol.

A una solución del anterior propargil indol (82 mg, 0.473 mmol) y el 5-bromo-4-(2-ciclohexil-etilamino)-pirimidina-2-carbonitrilo (140 mg, 0.453 mmol) en DMF (1.7 mL) se agregan Et₃N (0.19 mL, 1.37 mmol), CuI (9.0 mg, 0.047 mmol), y Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (16 mg, 0.023 mmol). El frasco se evacua y se rellena con nitrógeno, y luego se agita a 80°C durante 70 min. Después de dilución con EtOAc, la mezcla se lava con agua (x2) y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 4:1) para dar el producto de acoplamiento.

A una solución del dicho producto (105 mg) en DMF (1 mL) se agrega 1 gota de DMF. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 30 min. Después de dilución con EtOAc, la mezcla se lava con KHSO₄ acuoso 1 M y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 4:1 a 1:1) seguido por trituración con éter-n-hexano para dar el compuesto del título; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75-0.83(m, 2H), 1.04-1.14(m, 4H), 1.22-1.28(m, 2H), 1.59-1.61 (m, 5H), 4.27(t, 2H), 5.80(s, 2H), 6.39(s, 1H), 6.57(t, 1H), 6.91 (dt, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.59(dd, 1H), 9.05(s, 1H); R_f 0.55 (n-hexano:EtOAc = 1:1).

30 Ejemplo 338

7-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-etil]-6-(3-trifluorometil-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de terc-butil éster de ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (2.71 g, 14.7 mmol) en THF (50 mL) se agregan sucesivamente CF₃TMS (2.4 mL, 16.2 mmol) y TBAF (1.0 M en THF, 0.8 mL, 0.8 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 20 min, y luego a temperatura ambiente durante 9 h. La reacción se apaga por la adición de NH₄Cl acuoso saturado y TBAF. La mezcla se extrae con éter, y los extractos orgánicos combinados se lavan con KHSO₄ acuoso 1 M, agua, y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo* para dar el producto.

A una solución del producto anterior en piridina (50 mL) se agrega SOCl₂ (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 15 min, y luego se diluye con éter. La mezcla se lava con KHSO₄ acuoso 1 M, agua, NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 20:1) para dar terc-butil éster de ácido 3-trifluorometil-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico.

El anterior éster (105 mg, 0.443 mmol) se trata con HCl 4N-EtOAc(1 mL), y luego la mezcla se concentra *in vacuo* para dar el clorhidrato.

A una solución de 6-bromometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (76 mg, 0.193 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregan el anterior clorhidrato y K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 11 h. Después de dilución con EtOAc, la mezcla se lava con agua (x2) y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 4:1 a 3:1) para dar el compuesto del título; R_f 0.47 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 3.19(t, 2H), 3.60-3.64(m, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.62(t, 2H), 6.31 (q, 1H), 6.52(s, 1H), 6.96-7.08(m, 3H), 8.91 (s, 1H).

60 Ejemplo 339

7-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-etil]-6-(3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Una mezcla de terc-butil éster de ácido 3-trifluorometil-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (764 mg, 3.22 mmol) y 10% de Pd sobre carbón (460 mg) en EtOH (10 mL) se agita bajo 1 atm.H₂ a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 15:1) para dar el producto.

ES 2 297 378 T3

El anterior producto se trata con HCl 4N-EtOAc a temperatura ambiente durante 1 h para dar el clorhidrato.

A una solución de 6-bromometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (75 mg, 0.190 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregan el anterior clorhidrato (62 mg, 0.353 mmol) y K₂CO₃ (176 mg, 1.27 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6.5 h. Después de dilución con EtOAc, la mezcla se lava con agua (x2) y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 4:1 a 3:1) para dar el compuesto del título; R_f 0.36 (n-hexano:AcOEt = 1:1); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.91-1.99(m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.55-2.67(m, 3H), 2.78(t, 1H), 2.82-2.92(m, 1H), 3.16(t, 2H), 3.63(d, 2H), 4.61(t, 2H), 6.49(s, 1H), 6.97-7.08(m, 3H), 8.90 (s, 1H).

Ejemplo 340

Ácido 1-[2-Ciano-7-(3-etil-heptil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico fenilamida

A una solución de ácido piperidina-4-carboxílico (1 g, 7.7 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), agua (5 mL), y NaOH acuoso 1 N (8 mL) se agrega una solución de Boc₂O (1.86 g, 8.5 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y luego se acidifica por la adición de 10% de ácido cítrico acuoso. La mezcla se extrae con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo* para dar el ácido deseado.

A una solución del anterior ácido (1.64 g, 7.2 mmol), anilina (745 mg, 8 mmol), y HOBt (990 mg, 7.3 mmol) en DMF (10 mL) se agrega WSCD (1.13 g, 7.3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después se vierte agua, la mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, y se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante HPLC (n-hexano-EtOAc) para dar la amida deseada.

A una solución de la anterior amida (1.63 g, 5.4 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y THF (10 mL) se agrega HCl4N-dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado blanco resultante se recolecta por filtración, se lava con éter, y se seca para dar el clorhidrato deseado.

A una solución de 6-clorometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (85 mg, 0.28 mmol) en DMF (3 mL) se agregan el anterior clorhidrato (72 mg, 0.30 mmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después se vierte agua, la mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante RP-HPLC para dar el compuesto del título; R_f 0.53(CH₂Cl₂:acetona = 9:1); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.98-1.08(m, 2H), 1.18-1.27(m, 3H), 1.30-1.42(m, 1H), 1.67-1.78(m, 4 h), 1.82-1.97(m, 7H), 2.13-2.18(m, 2H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.96(d, 2H), 3.70(s, 2H), 4.42-4.46(m, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.32(t, 2H), 7.50(d, 2H), 8.88(s, 1H).

Ejemplo 341

6-Azepan-1-ilmetil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A temperatura ambiente, una soln. de 5-(3-azepan-1-il-prop-1-inil)-4-(2-ciclohexil-etilamino)-pirimidina-2-carbonitrilo (0.27 mmol) en DMF (10 mL) se trata con DBU (0.40 mmol), se agita durante 3 h a 100°C, se vierte en agua se extrae con EtOAc, se lava con H₂O, se seca (MgSO₄), y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (AcOEt) para dar el compuesto del título; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.97-1.06(m, 2H), 1.15-1.42 (m, 4H), 1.68(brs, 8H), 1.58-1.85(m, 7H), 2.64(brs, 4H), 3.79 (s, 2H), 4.46 (t, 2H), 6.48 (s, 1H), 8.86(s, 1H).

Ejemplo 342

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 341 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a ZZ) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 28.

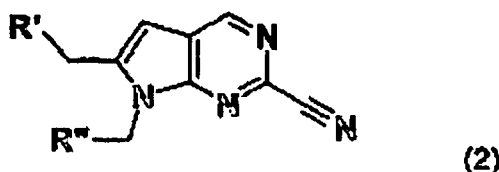
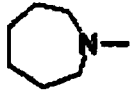
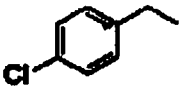


TABLA 28

Ex.	R'	R''	R _f (disolvente)	NMR(400MHz, CDCl ₃ , δ)
342			0.32 (AcOEt)	1.68(brs, 8H), 2.58(brs, 4H), 3.13(t, 2H), 3.50(s, 2H), 4.66 (t, 2H), 6.42(s, 1H), 7.02(d, 2H), 7.24(d, 2H), 8.88(s, 1H)

Ejemplo 343

7-(2-Ciclohexil-etil)-6-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se disuelven clorhidrato de (R)-3-Metoxi-pirrolidina (Etapa 343.3, 46 mg, 0.34 mmol) y 6-bromometil-7-(2-ciclohexil-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (117 mg, 0.34 mmol) en DMF (2 mL) y carbonato de potasio (130 mg, 1.02 mmol) se agrega a la solución. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se apaga con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1, 2:1, 1:1) da el compuesto del título; R_f = 0.30 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95-1.04(m, 2H), 1.16-1.38(m, 5H), 1.52-1.53(m, 2H), 1.64-1.87(m, 9H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.52-2.60(m, 2H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.79-2.83(m, 1H), 3.81-3.82(d, 2H), 3.91-3.96(m, 1H), 4.37-4.41 (m; 2H), 6.51 (s, 1H), 8.87(s, 1H).

Etapa 343.1

terc-butil éster de ácido (R)-3-Hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico

A (R)-1-bencil-pirrolidin-3-ol (1.5 g, 8.24 mol), di-t-butildicarbonato (2.2 g, 9.9 mmol) y 5% de Pd/C (0.2 g) en un frasco de 100 ml, se agrega MeOH: acetato de etilo (10 ml:10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita bajo H₂ a temperatura ambiente durante 15 h. Los catalizadores se remueven por filtración y MeOH y acetato de etilo se evaporan para dar el producto aceitoso crudo. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; diclorometano y 2% de MeOH en diclorometano) da el compuesto del título; R_f = 0.45(dicloroetano:MeOH = 9:1).

Etapa 343.2

terc-butil éster de ácido (R)-3-Metoxi-pirrolidina-1-carboxílico

A una suspensión de NaH (98 mg, 2.46 mmol) en DMF (10 mL), se agrega sucesivamente terc-butil éster de ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (460 mg, 2.46 mmol) a 0°C. A la mezcla, se agrega yoduro de metilo (0.19 ml, 3.0 mmol) a 0°C y la mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con agua helada y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para dar el compuesto del título; R_f = 0.45 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Etapa 343.3

Clorhidrato de (R)-3-metoxi-pirrolidina

Se disuelve terc-butil éster de ácido (R)-3-Metoxi-pirrolidina-1-carboxílico (0.2 g, 0.99 mmol) en HCl 4N en dioxano (0.75 ml, 3.0 mmol) a 0°C. La mezcla se agita durante la noche durante 1 h a temperatura ambiente. Después de remoción del disolvente, el residuo aceitoso se seca para dar clorhidrato de (R)-3-metoxi-pirrolidina crudo.

Ejemplo 344

Al repetir los procedimientos descritos en el Ejemplo 343 utilizando materiales de partida apropiados (que incluyen algunos de aquellos preparados en los Ejemplos A a ZZ) los siguientes compuestos de la fórmula 2 se obtienen como se identifica adelante en la Tabla 29.

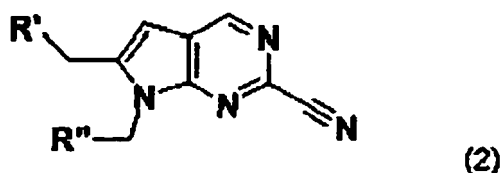
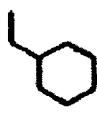


TABLA 29

Ex.	R'	R''	R _f (solvente)	NMR(400MHz, CDCl ₃ , δ)
344			0.20 (n-hexano: acetato de etilo= 1:2)	0.95-1.04(m, 2H), 1.16-1.38(m, 5H), 1.52-1.56(m, 2H), 1.64-1.87(m, 9H), 2.02-2.11(m, 1H), 2.52-2.60(m, 2H), 2.67-2.73(m, 1H), 2.79-2.83(m, 1H), 3.81-3.82(m, 2H), 3.91- 3.96(m, 1H), 4.37-4.41 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 8.87(s, 1H).

Ejemplo 345

Cápsulas Blandas

5000 cápsulas de gelatina blanda, cada una comprende como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los Ejemplos precedentes, se preparan como sigue:

Composición

Ingrediente activo 250 g

Lauroglocol 2 litros

Proceso de preparación: El ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 μ m. 0.419 g de porciones de la mezcla se introducen luego en las cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina de llenado de cápsula.

Ejemplo 346

Actividad Biológica

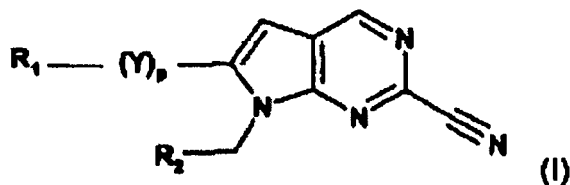
Algunos IC₅₀ de ejemplo para la inhibición de la catepsina S humana para compuestos de la fórmula I como se determina en el ensayo de catepsina S *in vitro* descrito aquí se proporciona adelante:

TABLA 30

Ejemplo	IC ₅₀ (μ mol/l)
54	0.032
169	0.030
175	0.0051
179	0.035
193	0.0041
278	0.033
335	0.048

REIVINDICACIONES

1. Una pirrol pirimidina de fórmula I,



en donde

Y representa $-(CH_2)_t-O-$ o $-(CH_2)_r-S-$,

p es 1 o 2,

r es 1, 2 o 3,

t es 1, 2 o 3,

R₁ representa

(h) fenilo que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por

(α) halógeno, carboxi, alcoxi, nitro, alquil-C(O)-NH-, cicloalquil-C(O)-NH-, alquil-C(O)-N(alquil)-, formilo, alquil-C(O)-, alquil-S(O)₂-NH-, CF₃-alquil-S(O)₂-NH-, pirrolidinil carbonilo, piperidinil carbonilo, morfolinil carbonilo, N-alquil piperazinil carbonilo, piperidinilo, 1-(alquil carbonil) piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, alquil carbonil 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, piperazinilo, alquil piperazinilo, alquil carbonil piperazinilo, cicloalquil carbonil piperazinilo, alcoxi carbonil piperazinilo, alquil-SO₂-piperazinilo, diaza-cicloheptilo, alquil carbonil diazacicloheptilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-alquil-2-oxo-1-pirrolidinilo;

(β) R₃-alquilo, en donde R₃ representa hidrógeno, hidroxi, carboxi, alquil-N(alquil)-, alquil-NH-, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 4-alquil-1-piperazinil carbonilo, 2,4-dioxa-5,5-(di-alquil)-oxazolidin-3-ilo, R₄R₅N-C(O)-, en donde R₄ y R₅ independientemente de cada uno representan hidrógeno o alquilo; o

(γ) R₆R₇N-C(O)-, en donde R₆ y R₇ independientemente de cada uno representan hidrógeno, alquilo, cicloalquil alquilo, CF₃-alquilo o piridil alquilo;

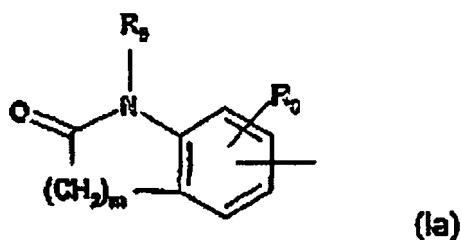
(i) piridilo, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por halógeno o alquilo que es mono-, di- o trisustituido por halógeno;

pirimidilo;

(k) indolilo, que es mono- o disustituido por alquil-C(O)-NH-alquilo;

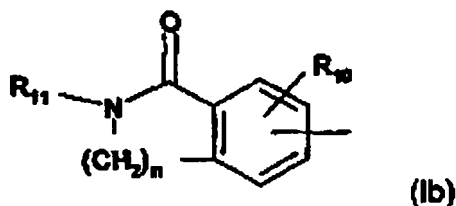
(l) 2-(alquil)-benzotiazolilo;

(m) un radical de la subfórmula Ia



en donde R₈ es hidrógeno, halógeno o alquilo, R₉ es hidrógeno o alquilo, y m es 1, 2, 3 o 4; o

(n) un radical de la subfórmula Ib



en donde R_{10} es hidrógeno, halógeno o alquilo, R_{11} es hidrógeno o alquilo, y n es 1, 2, 3 o 4;

R_2 representa alquilo, que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno, o fenilo, que es mono- o disustituido por halógeno;

bajo la condición que R_2 no representa 1,1-dimetiletilo si Y es O y R_1 se selecciona de 3-piridilo, 4-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 2-cloro-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-difluorometil-4-piridilo, 4-acetil-1-piperazinil-fenilo, 4-metil-1-piperazinil-metil-fenilo, y

bajo la condición que R_2 no representa 1,1-dimetiletilo, si Y es S y R_1 es 4-piridilo; o

Y es $-(CH_2)_j-$ o $-CH=CH-$,

j es 1 o 2;

p es 1 o 2,

R_1 representa

(c) tienilo, tiazolilo, 1-piperidinil-carbonilo, o

(d) fenilo que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por

(i) alcoxi, $H_2N-C(O)-$, 4-(alquil carbonil) 1-piperazinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, o halógeno;

(ii) $R_{12}-O-C(O)-$, en donde R_{12} es hidrógeno o alquilo, o

(iii) $R_{13}NH-$, en donde R_{13} representa hidrógeno o un radical R_{14} -alquil-Z-, en donde Z es CO, SO o SO_2 y R_{14} denota hidrógeno, trifluorometilo o alcoxi,

(iv) R_{15} -alquilo, en donde R_{15} denota hidrógeno, hidroxi, alcoxi, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-di-alquil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo o alquil- $N(R_{16})-$, en donde R_{16} representa hidrógeno o alquilo; y

R_2 representa

(a) alquilo, que es no sustituido o sustituido por alqueno, indanilo, cicloalquilo que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o alquilo, cicloalqueno, fenilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o por alquilo;

(b) cicloalquilo; o

(c) alquilcarbonilo;

bajo la condición que, si Y es CH_2 , R_1 representa 4-clorofenilo y p es 1, R_2 no denota 1,1-dimetiletilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 2-metil-propilo o 2-etil-propilo;

bajo la condición que R_2 no representa 1,1-dimetiletilo, si p es 1, Y es CH_2 y R_1 representa tienilo, fenilo, metoxifenilo, propoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-butilfenilo, hidroximetilfenilo, 4-(5,5-dimetil-oxazolipin-2,4-dion-3-il-metil)-fenilo, 4-(metilsulfonilamino)-fenilo, 4-(n-butilsulfonilamino)-fenilo, 4-(etilsulfonilamino)-fenilo, 4-(n-propilsulfonilamino)-fenilo, 4-(iso-propilsulfonilamino)-fenilo, 4-aminofenilo, 4-(acetilamino)-fenilo, 4-(butanoilamino)-fenilo o 4-(dietilaminometil)-fenilo;

y bajo la condición que R_2 no representa 1-metiletilo, si p es 1, Y es CH_2 y R_1 representa fenilo que es no sustituido o sustituido por 4-acetil-1-piperazinilo; o

Y es $-(CH_2)_f-$,

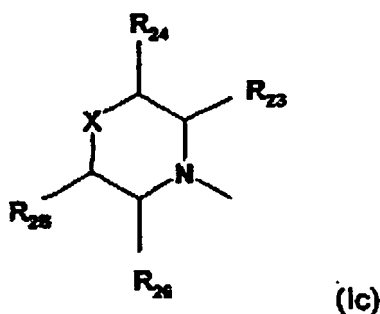
f es 1 o 2;

5 p es 1,

R_1 representa

(a) 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, alquil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, di-alquil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, halo-
 10 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, imidazolilo, alquil imidazolilo, di-halo imidazolilo,
 imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dialquil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo, alquil imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, trifluorometil-3,4-pirrolin-1-ilo, pirrolidinilo, alquil 1-pirrolidinilo, di-alquilpirrolidinilo, alcoxi pirrolidinilo, alquil 2-oxo-1-pirrolidinilo, di-alquil 2-oxo-1-pirrolidinilo, halo 1-pirrolidinilo, di-halo 1-pirrolidinilo, di-halo 1-piperidinilo, triazolilo, nitro triazolilo, fenil imidazolilo, tetrazolilo, benzo[b]imidazolilo, (1-(alquil-SO₂)-4-piperidinil)-2,3-dihidro-
 15 2-oxo-benzo[b]imidazolilo, 3-(alquil carbonil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]imidazolilo, indolilo, halo 1-indolilo, 1,3-dihidro-2-isoindolilo, 2,3-dihidro-1-indolilo, 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiazolilo, di-alcoxi 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, alcoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

(b) un radical de la subestructura Ic

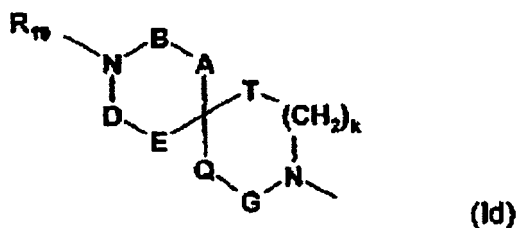


que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

X es $-O-$, $-(CH_2)_s-CR_{17}$ $R_{18}-$ o $-NR_{18}$, en donde

s es 0, 1 o 2, R_{17} y R_{18} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, fenil alquil carbonilo, carbamoilo, N-fenil carbamoilo, ciano, piridilo, piperidinilo y fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o alcoxi, o, si X es $CR_{17}R_{18}$, R_{17} y R_{18} y juntos forman un grupo oxo o un grupo $HO-C(O)-CH=$, y R_{23} , R_{24} , R_{25} y R_{26} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

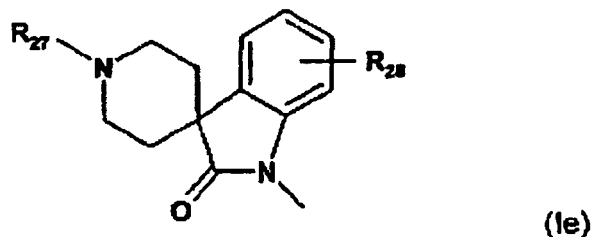
(c) un radical de la subestructura Id



que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

k es 0, 1 o 2, A es CH₂ o un enlace, B es CH₂ o carbonilo, D es CH₂ o carbonilo, E es CH₂ o NR₂₂, G es CH₂ o un enlace, Q es CH₂ o carbonilo, T es CH₂ o NR₂₉, R_{19} representa hidrógeno, alquilo, fenil alquilo, alquil carbonilo o alquil-SO₂-, R_{22} es hidrógeno o alquilo y R_{29} es fenilo;

(d) un radical de la subestructura Ie



que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

R_{27} es alquilo o alquil carbonilo y R_{28} es hidrógeno, alcoxi o halógeno; o

(e) $NR_{20}R_{21}$, en donde R_{20} y R_{21} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo que es no sustituido o mono- o disustituido por hidroxilo; y fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por 1,2,3-tiadiazolilo, bajo la condición que que ninguno de R_{20} y R_{21} puede representar hidrógeno al mismo tiempo; y

R_2 denota alquilo, que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno; o fenilo, que es mono- o disustituido por halógeno;

bajo la condición que R_2 no representa 1,1-dimetiletilo, si

(a) R_1 es benzo[b]imidazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 4,5-dicloro-1-imidazolilo, 2-(alquilo C_1-C_4)-1-imidazolilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo o 1H-tetrazol-1-ilo, o si R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es NR_{18} y R_{18} es hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, 4-piridilo, 1-piperidinilo, fenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, fluorofenilo o clorofenilo;

(b) R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es $-(CH_2)_s-CR_{17}R_{18}-$, s es 0, y R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidroxilo y fenilo que es monosustituido por cloro o R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidrógeno, metoxifenilo y N-fenilcarbamoilo; o

(c) R_1 es un radical de la subestructura Id, k es 1, A es un enlace, E es NR_{22} , R_{22} es hidrógeno, G, Q y T son CH_2 , B y D son carbonilo y R_{19} es metilo, n-propilo o iso-butilo;

bajo la condición que R_2 no representa 2-metilpropilo, si R_1 es un radical de la subestructura Id, k es 1, A es un enlace, E es NR_{22} , R_{22} es hidrógeno, G, Q y T son CH_2 , B y D son carbonilo y R_{19} es metilo, o si R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es $-(CH_2)_s-CR_{17}R_{18}-$, s es 0, y R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidrógeno y fenilo que es monosustituido por metoxi;

y bajo la condición que R_2 no representa 1-metiletilo, si R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es NR_{18} y R_{18} es metoxifenilo o etoxifenilo, o X es $CR_{17}R_{18}$ y R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidrógeno y metoxifenilo;

o un N-óxido o un tautómero de estos,

o una sal de dicho pirrol pirimidina, su N-óxido o su tautómero

2. Una pirrol pirimidina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde

Y representa $-CH_2-O-$ o $-CH_2-S-$,

p es 1,

R_1 representa

(o) fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por

(α) halógeno, carboxi, alcoxi C_1-C_4 , nitro, alquilo $C_1-C_4-C(O)-NH-$, cicloalquilo $C_3-C_4-C(O)-NH-$, alquilo $C_1-C_4-C(O)-N(\text{alquilo } C_1-C_4)-$, formilo, alquilo $C_1-C_4-C(O)-$, alquilo $C_1-C_4-S(O)_2-NH-$, CF_3 -alquilo $C_1-C_3-S(O)_2-NH-$, 1-pirrolidinil-carbonilo, 1-piperidinil-carbonilo, 4-morfolinil-carbonilo, 4-(alquilo C_1-C_4)-1-

piperazinil carbonilo, 4-piperidinilo, 1-piperidinilo, 1-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-4-piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridilo, 1-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridilo, 1-piperazinilo, 4-(alquilo C₁-C₄)-1-piperazinilo, 4-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-1-piperazinilo, 4-(cicloalquilo C₃-C₅-carbonil)-1-piperazinilo, 4-(alcoxi C₁-C₄-carbonil)-1-piperazinilo, 4-(alquilo C₁-C₄-SO₂)-1-piperazinilo, 1,4-diazaciclohept-1-ilo, 4-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-1,4-diazaciclohept-1-ilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-(alquilo C₁-C₄)-2-oxo-1-pirrolidinilo;

(β) R₃-alquilo C₁-C₄, en donde R₃ representa hidrógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₄-N(alquilo C₁-C₄)-, alquilo C₁-C₄-NH-, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 4-(alquilo C₁-C₄)-1-piperazinil carbonilo, 2,4-dioxa-5,5-(di-alquilo C₁-C₄)-oxazolidin-3-ilo, R₄R₅ N-C(O)-, en donde R₄ y R₅ independientemente de cada uno representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o

(γ) R₆R₇N-C(O)- en donde R₆ y R₇ independientemente de cada uno representan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₇-alquilo C₁-C₄, CF₃-alquilo C₁-C₃ o piridil-alquilo C₁-C₄;

(p) piridilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o alquilo C₁-C₄ que es di- o trisustituido por halógeno;

(q) pirimidilo;

(r) indolilo, que es monosustituido por alquilo C₁-C₄-C(O)-NH-alquilo C₁-C₄;

(s) 2-(alquilo C₁-C₄)-benzotiazolilo;

(t) un radical de la subfórmula Ia

en donde R₈ es hidrógeno, R₉ es hidrógeno, y m es 2 o 3; o

(u) un radical de la subfórmula Ib

en donde R₁₀ es hidrógeno, R₁₁ es hidrógeno, y n es 2 o 3;

R₂ representa alquilo C₁-C₅, que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo C₅-C₇, que es no sustituido o disustituido por halógeno, o fenilo; que es mono- o disustituido por halógeno;

bajo la condición que R₂ no representa 1,1-dimetiletil si Y es O y R₁ se selecciona de 3-piridilo, 4-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 2-cloro-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-difluorometil-4-piridilo, 4-acetil-1-piperazinil-fenilo, 4-metil-1-piperazinil-metil-fenilo, y

bajo la condición que R₂ no representa 1,1-dimetiletilo, si Y es S y R₁ es 4-piridilo; Y es CH₂ o -CH=CH-, p es 1 o 2,

R₁ representa

(e) tienilo, tiazolilo, 1-piperidinil-carbonilo, o

(f) fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por

(i) alcoxi C₁-C₄, H₂N-C(O)-, 4-(alquilo C₁-C₄-carbonil)-1-piperazinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, o halógeno;

(ii) R₁₂-O-C(O)-, en donde R₁₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o

(iii) R₁₃ NH-, en donde R₁₃ representa hidrógeno o un radical R₁₄-alquilo C₁-C₄-Z-, en donde Z es CO o SO₂ y R₁₄ denota hidrógeno, trifluorometilo o alcoxi C₁-C₄,

(iv) R₁₅-alquilo C₁-C₄, en donde R₁₅ denota hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo o alquilo C₁-C₄-N(R₁₆)-, en donde R₁₆ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R₂ representa

(a) alquilo C₁-C₇, que es no sustituido o sustituido por alqueno C₂-C₃, indanilo, cicloalquilo C₃-C₇ que es no sustituido o disustituido por halógeno o alquilo C₁-C₄, cicloalqueno C₃-C₇, fenilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno o por alquilo C₁-C₄;

(b) cicloalquilo C₃-C₇; o

ES 2 297 378 T3

(c) alquilcarbonilo C_1-C_4 ;

bajo la condición que, si Y es CH_2 , R_1 representa 4-clorofenilo y p es 1, R_2 no denota 1,1-dimetiletilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 2-metil-propilo o 2-etil-propilo;

bajo la condición que R_2 no representa 1,1-dimetiletilo, si p es 1, Y es CH_2 y R_1 representa tienilo, fenilo, metoxifenilo, propoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-butilfenilo, hidroximetilfenilo, 4-(5,5-dimetiloxazolidin-2,4-dion-3-il-metil)-fenilo, 4-(metilsulfonilamino)-fenilo, 4-(n-butilsulfonilamino)-fenilo, 4-(etilsulfonilamino)-fenilo, 4-(n-propilsulfonilamino)-fenilo, 4-(iso-propilsulfonilamino)-fenilo, 4-aminofenilo, 4-(acetilamino)-fenilo, 4-(butanoilamino)-fenilo o 4-(dietilaminometil)-fenilo;

y bajo la condición que R_2 no representa 1-metiletilo, si p es 1, Y es CH_2 y R_1 representa fenilo que es no sustituido o sustituido por 4-acetil-1-piperazinilo; o

Y es CH_2 ,

p es 1,

R_1 representa

(a) 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 4-(alquilo C_1-C_4)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 4,5-di(alquilo C_1-C_4)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 5-cloro-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo; 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 1-imidazolilo, 2-(alquilo C_1-C_4)-1-imidazolilo, 4,5-dihalo-1-imidazolilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo, 3-(alquilo C_1-C_4)-imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 3-trifluorometil-3,4-pirrolin-1-ilo, 1-pirrolidinilo, 3-alquilo C_1-C_4 -1-pirrolidinilo, 3,3-di(alquilo C_1-C_4)-1-pirrolidinilo, 3-alcoxi C_1-C_4 -1-pirrolidinilo, 3-alquilo C_1-C_4 -2-oxo-1-pirrolidinilo, 3,3-di(alquilo C_1-C_4)-2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-halo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-halo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-halo-1-piperidinilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 2-fenil-1-imidazolilo, 2H-tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, benzo[b]imidazol-1-ilo, 3-(1-(alquilo C_1-C_4 - SO_2)-4-piperidinil)-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]imidazol-1-ilo, 3-(1-alquilcarbonilo C_1-C_4 -4-piperidinil)-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]imidazol-1-ilo, 1-indolilo, 6-halo-1-indolilo, 1,3-dihidro-2-isoindolilo, 2,3-dihidro-1-indolilo, 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiazol-3-ilo, 6,7-di(alcoxi C_1-C_4)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 6-alcoxi C_1-C_4 -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 7-alcoxi C_1-C_4 -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

(b) un radical de la subestructura Ic

que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

X es $-O-$, $-(CH_2)_s-CR_{17}R_{18}-$ o $-NR_{18}$, en donde

s es 0 o 1, R_{17} y R_{18} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , fenil-alquilo C_1-C_4 -carbonilo, carbamoilo, N-fenil-carbamoilo, ciano, 4-piridilo, 1-piperidinilo y fenilo que es no sustituido o monosustituido por halógeno o alcoxi C_1-C_4 , o, si X es $CR_{17}R_{18}$, R_{17} y R_{18} y juntos forman un grupo oxo o un grupo $HO-C(O)-CH=$, y

R_{23} , R_{24} , R_{25} y R_{26} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

(c) un radical de la subestructura Id

que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

k es 0 o 1, A es CH_2 o un enlace, B es CH_2 o carbonilo, D es CH_2 o carbonilo, E es CH_2 o NR_{22} , G es CH_2 o un enlace, Q es CH_2 o carbonilo, T es CH_2 o NR_{29} , R_{19} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fenil-alquilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 - SO_2- , R_{22} es hidrógeno y R_{29} es fenilo;

(d) un radical de la subestructura Ie

que está unido a la molécula por vía del átomo de nitrógeno, en donde

R_{27} es alquilo C_1-C_4 o alquilcarbonilo C_1-C_4 y R_{28} es hidrógeno, alcoxi C_1-C_4 o halógeno; o

(e) $NR_{20}R_{21}$, en donde R_{20} y R_{21} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 que es no sustituido o monosustituido por hidroxilo; y fenilo que es no sustituido o monosustituido por 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, bajo la condición que que ninguno de R_{20} y R_{21} puede representar hidrógeno al mismo tiempo; y

R_2 denota alquilo C_1-C_8 , que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo C_3-C_7 que es no sustituido o disustituido por halógeno; fenilo, que es mono- o disustituido por halógeno;

bajo la condición que R_2 no representa -1,1-dimetiletilo, si

(a) R_1 es benzo[b]imidazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 4,5-dicloro-1-imidazolilo, 2-(alquilo C_1-C_4)-1-imidazolilo, imidazolidin-2,5-dion-1-ilo, 5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion-3-ilo, 1 H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo o 1H-tetrazol-1-ilo, o si R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es NR_{18} y R_{18} es hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, 4-piridilo, 1-piperidinilo, fenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, fluorofenilo o clorofenilo;

(b) R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es $-(CH_2)_s-CR_{17}R_{18}-$, s es 0, y R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidroxilo y fenilo que es monosustituido por cloro o R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidrógeno, metoxifenilo y N-fenil-carbamoilo; o

(c) R_1 es un radical de la subestructura Id, k es 1, A es un enlace, E es NR_{22} , R_{22} es hidrógeno, G, Q y T son CH_2 , B y D son carbonilo y R_{19} es metilo, n-propilo o iso-butilo;

bajo la condición que R_2 no representa 2-metilpropilo, si R_1 es un radical de la subestructura Id, k es 1, A es un enlace, E es NR_{22} , R_{22} es hidrógeno, G, Q y T son CH_2 , B y D son carbonilo y R_{19} es metilo, o si R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es $-(CH_2)_s-CR_{17}R_{18}-$, s es 0, y R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidrógeno y fenilo que es monosustituido por metoxi;

y bajo la condición que R_2 no representa 1-metiletilo, si R_1 es un radical de la subestructura Ic, R_{23} a R_{26} son hidrógeno, X es NR_{18} y R_{18} es metoxifenilo o etoxifenilo, o X es $CR_{17}R_{18}$ y R_{17} y R_{18} se seleccionan de hidrógeno y metoxifenilo;

o un tautómero de estos,

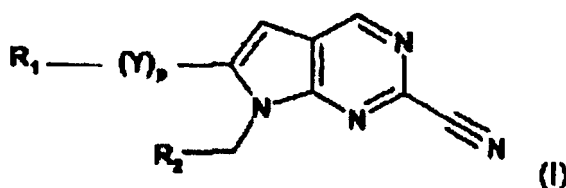
o una sal de tal pirrol pirimidina o su tautómero.

3. Una pirrol pirimidina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o un N-óxido o un tautómero de esta, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal un compuesto, para uso en un método para el tratamiento del cuerpo del animal o humano.

4. Uso de una pirrol pirimidina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o un N-óxido o un tautómero de esta, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal un compuesto, para la preparación de medicamento para el tratamiento de dolor neuropático.

5. Una preparación farmacéutica, que comprende una pirrol pirimidina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o un N-óxido o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal un compuesto, o un hidrato o solvato de esta, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Un proceso para la preparación de una pirrol pirimidina de fórmula I



en donde

Y representa $-(CH_2)_t-O-$ o $-(CH_2)_t-S-$,

p es 1 o 2,

r es 1, 2 o 3,

t es 1, 2 o 3,

R_1 representa

(v) fenilo que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por

(α) halógeno, carboxi, alcoxi, nitro, alquil-C(O)-NH-, cicloalquil-C(O)-NH-, alquil-C(O)-N(alquil)-, formilo, alquil-C(O)-, alquil-S(O)₂-NH-, CF₃-alquil-S(O)₂-NH-, pirrolidinil carbonilo, piperidinil carbonilo, mor-

folinil carbonilo, N-alquil piperazinil carbonilo, piperidinilo, 1-(alquil carbonil) piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, alquil carbonil 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, piperazinilo, alquil piperazinilo, alquil carbonil piperazinilo, cicloalquil carbonil piperazinilo, alcoxi carbonil piperazinilo, alquil-SO₂-piperazinilo, diaza-cicloheptilo, alquil carbonil diazacicloheptilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3,3-di-alquil-2-oxo-1-pirrolidinilo;

(β) R₃-alquilo, en donde R₃ representa hidrógeno, hidroxilo, carboxi, alquil-N(alquil)-, alquil-NH-, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 4-alquil-1-piperazinil carbonilo, 2,4-dioxa-5,5-(di-alquil)-oxazolidin-3-ilo, R₄R₅N-C(O)-, en donde R₄ y R₅ independientemente de cada uno representan hidrógeno o alquilo; o

(γ) R₆R₇N-C(O)-, en donde R₆ y R₇ independientemente de cada uno representan hidrógeno, alquilo, cicloalquil alquilo, CF₃-alquilo o piridil alquilo;

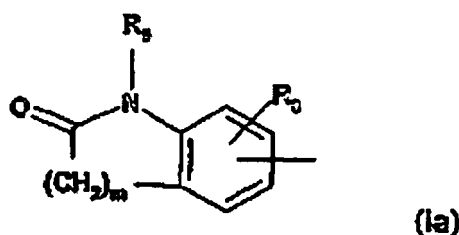
(w) piridilo, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por halógeno o alquilo que es mono-, di- o trisustituido por halógeno;

pirimidilo;

(x) indolilo, que es mono- o disustituido por alquil-C(O)-NH-alquilo;

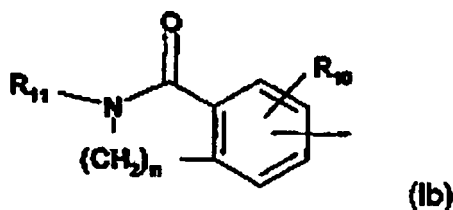
(y) 2-(alquil)-benzotiazolilo;

(aa) un radical de la subfórmula Ia



en donde R₈ es hidrógeno, halógeno o alquilo, R₉ es hidrógeno o alquilo, y m es 1, 2, 3 o 4; o

(bb) un radical de la subfórmula Ib



en donde R₁₀ es hidrógeno, halógeno o alquilo, R₁₁ es hidrógeno o alquilo, y n es 1, 2, 3 o 4;

R₂ representa alquilo, que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno, o fenilo, que es mono- o disustituido por halógeno;

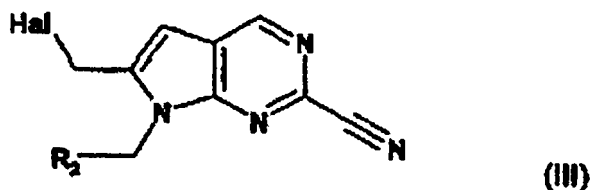
bajo la condición que R₂ no representa 1,1-dimetiletilo si Y es O y R₁ se selecciona de 3-piridilo, 4-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 2-cloro-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-difluorometil-4-piridilo, 4-acetil-1-piperazinil-fenilo, 4-metil-1-piperazinil-metil-fenilo, y

bajo la condición que R₂ no representa 1,1-dimetiletilo, si Y es S y R₁ es 4-piridilo; en donde un alcohol o un tiol de fórmula II



ES 2 297 378 T3

en donde Y representa $-(CH_2)_t-O-$ o $(CH_2)_r-S-$ y t, r y R_1 tienen los mismos significados como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I, se alquilata con una pirrol pirimidina de fórmula III



en donde R_2 tiene el mismo significado como se proporcionó anteriormente para un compuesto de fórmula I y Hal denota halo, preferiblemente bromo, en donde los compuestos de partida de la fórmula II y III también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protectora, si es necesario, y/o en la forma de sales, proporcionando un grupo formador de sal que está presente y la reacción en la forma de sal es posible;

en donde se remueven cualesquiera grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I;

y, si así se desea, un compuesto obtenible de fórmula I se convierte en otro compuesto de fórmula I o un N-óxido de este, un compuesto libre de fórmula I se convierte en una sal, una sal obtenible de un compuesto de fórmula I se convierte en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula I se separan en los isómeros individuales.