

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 751**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 473/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2014 PCT/EP2014/054107**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135507**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2014 E 14709590 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2964646**

54 Título: **Derivados de pirazol novedosos**

30 Prioridad:

07.03.2013 EP 13158233

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

14.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 629 751 T3

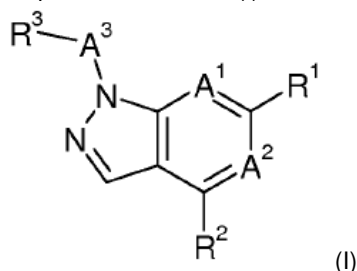
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol novedosos

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

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



10 en la que

A¹ es carbono o nitrógeno;

A² es carbono o nitrógeno;

15

A³ es $-(CH_2)_n-$ o $-CH_2C(O)-$;

R¹ es alquilo, cicloalquilo, alcoxi o halógeno;

- 20 R² es alcoxi, pirrolidinilo sustituido o dihidropirrolilo sustituido, en el que pirrolidinilo sustituido y dihidropirrolilo sustituido son pirrolidinilo y dihidropirrolilo sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y alquifurazanilalcoxi;

25 R³ es fenilo, fenilo sustituido, furazanilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, dioxotietanilo, tetrahidrofurano, tetrazolilo sustituido o triazolilo sustituido, en el que fenilo sustituido, furazanilo sustituido, piridinilo sustituido y triazolilo sustituido son fenilo, piridinilo y triazolilo sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo y cicloalquilo, y en el que tetrazolilo sustituido y furazanilo sustituido son tetrazolilo y furazanilo sustituidos con un sustituyente seleccionado de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo y cicloalquilo;

30

n es 1 o 2;

siempre que A¹ y A² no sean ambos carbono al mismo tiempo;

- 35 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

45

El compuesto de fórmula (I) es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de retinopatía diabética, oclusión de vena retiniana o uveítis.

- 50 Los receptores canabinoides son una clase de receptores de membrana celular que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Actualmente existen dos subtipos conocidos, denominados receptor canabinoide 1 (CB1) y receptor canabinoide 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, complejo amigdaliano, cerebelo, hipocampo) y en menor cantidad en la periferia. El CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa mayoritariamente de forma periférica, en células del sistema inmunitario, tales como macrófagos y linfocitos T (Ashton, J. C. *et al.* *Curr Neuropharmacol* 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., *et al.* *Curr Pharm Des* 2008, 14(23), 2370-42), y en el sistema gastrointestinal (Wright, K. L. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 263-70). El receptor CB2 también está

55

ampliamente distribuido en el cerebro donde se encuentra principalmente en la microglía y no en neuronas (Cabral, G. A. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51).

El interés por agonistas de receptores CB2 ha aumentado constantemente durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente/año) debido al hecho de que se ha demostrado que varios de los compuestos anteriores tienen efectos beneficiosos sobre los modelos preclínicos para varias enfermedades humanas incluyendo dolor crónico (Beltramo, M. Mini Rev Med Chem 2009, 9(1), 11-25), aterosclerosis (Mach, F. *et al.* J Neuroendocrinol 2008, 20 Supl 1, 53-7), regulación de masa ósea (Bab, I. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2), 182-8), neuroinflamación (Cabral, G. A. *et al.* J Leukoc Biol 2005, 78(6), 1192-7), lesión por isquemia/reperfusión (Pacher, P. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62), fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. *et al.* Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36; García-Gonzalez, E. *et al.* Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6), fibrosis hepática (Julien, B. *et al.* Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55; Muñoz-Luque, J. *et al.* J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83).

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

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

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

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

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

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

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

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal y ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros, los heptilos isómeros y los octilos isómeros, particularmente metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Ejemplos particulares de alquilo son metilo y *terc*-butilo.

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

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

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

15 Los términos "halógeno" o "halo", solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y particularmente flúor, cloro o bromo, más particularmente flúor y cloro. El término "halo", en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, particularmente sustituido con uno a cinco halógenos, particularmente uno a tres halógenos, es decir uno, dos o tres halógenos.

20 El término "haloalquilo", solo o en combinación, indica un grupo alquilo sustituido con al menos un halógeno, particularmente sustituido con uno a cinco halógenos, particularmente uno a tres halógenos. Un "haloalquilo" particular es trifluorometilo.

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

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

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

30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, particularmente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales se pueden preparar a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico

35 básicas tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina. El compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de iones dipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferentes de compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

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

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

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

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

5 La invención se refiere en particular a:

Un compuesto de fórmula (I) en la que A¹ es nitrógeno;

Un compuesto de fórmula (I) en la que A² es nitrógeno;

10 Un compuesto de fórmula (I) en la que A³ es -(CH₂)_n;

Un compuesto de fórmula (I) en la que A³ es -CH₂-;

15 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es alquilo o cicloalquilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es alquilo;

20 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es terc-butilo o ciclopropilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es terc-butilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es halopirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, alcoxi, halodihidropirrolilo, alquifurazanilalcoxi, hidroxialquilpirrolidinilo o alcoxialquilpirrolidinilo;

25 Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es difluoropirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, etoxi, fluorodihidropirrolilo, metilfurazanilmetoxi, hidroximetilpirrolidinilo o metoximetilpirrolidinilo;

30 Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es pirrolidinilo sustituido, en el que pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es difluoropirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo;

35 Un compuesto de fórmula (I) en la que R³ es fenilo, alcoxifenilo, halofenilo, haloalquifenilo, alquifurazano, alquilsulfonilfenilo, piridinilo, halopiridinilo, dioxotietanilo, tetrahidrofuranilo, alquiltetrazolilo, cicloalquiltetrazolilo, dialquiltetrazolilo o alquiltetrazolilo;

40 Un compuesto de fórmula (I) en la que R³ es fenilo, metoxifenilo, clorofenilo, clorofluorofenilo, trifluorometilfenilo, metilfurazano, metilsulfonilfenilo, piridinilo, cloropiridinilo, dioxotietanilo, tetrahidrofuranilo, metiltetrazolilo, ciclopropiltetrazolilo, dimetiltetrazolilo o metiltetrazolilo;

45 Un compuesto de fórmula (I) en la que R³ es fenilo sustituido, furazano sustituido, piridinilo sustituido, tetrazolilo sustituido o triazolilo sustituido, en el que fenilo sustituido, piridinilo sustituido y triazolilo sustituido son fenilo, piridinilo y triazolilo sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, halógeno y haloalquilo, en el que tetrazolilo sustituido es tetrazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo, y cicloalquilo, y en el que furazano sustituido es furazano sustituido con alquilo;

50 Un compuesto de fórmula (I) en la que R³ es trifluorometilfenilo, metilfurazano, cloropiridinilo, metiltetrazolilo, ciclopropiltetrazolilo, dimetiltetrazolilo o metiltetrazolilo; y

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

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

55 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

1-bencil-6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

60 (S)-1-[6-*terc*-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;

6-*terc*-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

6-*terc*-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-4-etoxi-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

65 6-*terc*-butil-1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-fenil-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
5 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(2-metanosulfonil-bencil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
10 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(2-piridin-3-il-etil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
6-*terc*-butil-1-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(1,1-dioxo-1λ6-tietan-3-il)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
15 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(tetrahidro-furan-3-il)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(1-metil-1 *H*-tetrazol-5-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
6-*terc*-butil-1-(1-ciclopropil-1 *H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
20 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4,5-dimetil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
6-*terc*-butil-1-(4,5-dimetil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-4-(3-fluoro-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
25 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
6-*terc*-butil-4-(3-fluoro-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-1-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
2-[6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piridin-4-il-etanona;
30 2-[6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piridin-2-il-etanona;
(S)-1-[6-*terc*-butil-1-[(4-metoxifenil)metil]-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
35 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1 *H*-pirazolo[3,4-b]piridina;
(S)-1-[6-*terc*-butil-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
6-*terc*-butil-4-[(S)-3-(4-metil-furazan-3-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
40 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[4,3-c]piridina;
6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-b]piridina;
45 (S)-1-[6-*terc*-butil-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
(S)-1-[6-*terc*-butil-1-(2-metanosulfonil-bencil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
50 (S)-1-[6-*terc*-butil-1-(1-metil-1 *H*-tetrazol-5-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
(S)-1-[6-*terc*-butil-1-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
(S)-1-[6-*terc*-butil-1-(1-ciclopropil-1 *H*-tetrazol-5-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
55 {(R)-1-[6-*terc*-butil-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-2-il]-metanol;
6-*terc*-butil-4-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina; y
60 6-*terc*-butil-4-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina.
La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de
6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[3,4-d]pirimidina; y
65 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-(2,2-dimetilpropoxi)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[3,4-d]pirimidina.

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

5 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;

6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;

6-*tert*-butil-1-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;

10 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;

6-*tert*-butil-1-(1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;

15 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4,5-dimetil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;

6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;

(*S*)-1-[6-*tert*-butil-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol; y

20 (*S*)-1-[6-*tert*-butil-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol.

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

25 A menos que se especifique de otro modo, A¹ a A³, R¹ a R³ y n tienen en los siguientes esquemas el significado como se define anteriormente.

30 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 1, se pueden usar hidracinas de la fórmula general **AA** como material de partida. Los compuestos **AA** están comercialmente disponibles, se pueden sintetizar por un experto en la técnica como se describe en la literatura, o bien se obtienen como se describe en la parte experimental.

El compuesto **AB** se puede preparar a partir de **AA** haciendo reaccionar **AA** con 2-(etoximetileno)-propanodinitrilo (CAN 123-06-8) en presencia de una base, particularmente DIEA, en un disolvente inerte, particularmente etanol a temperaturas que varían de temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla, preferentemente a 80-100 °C.

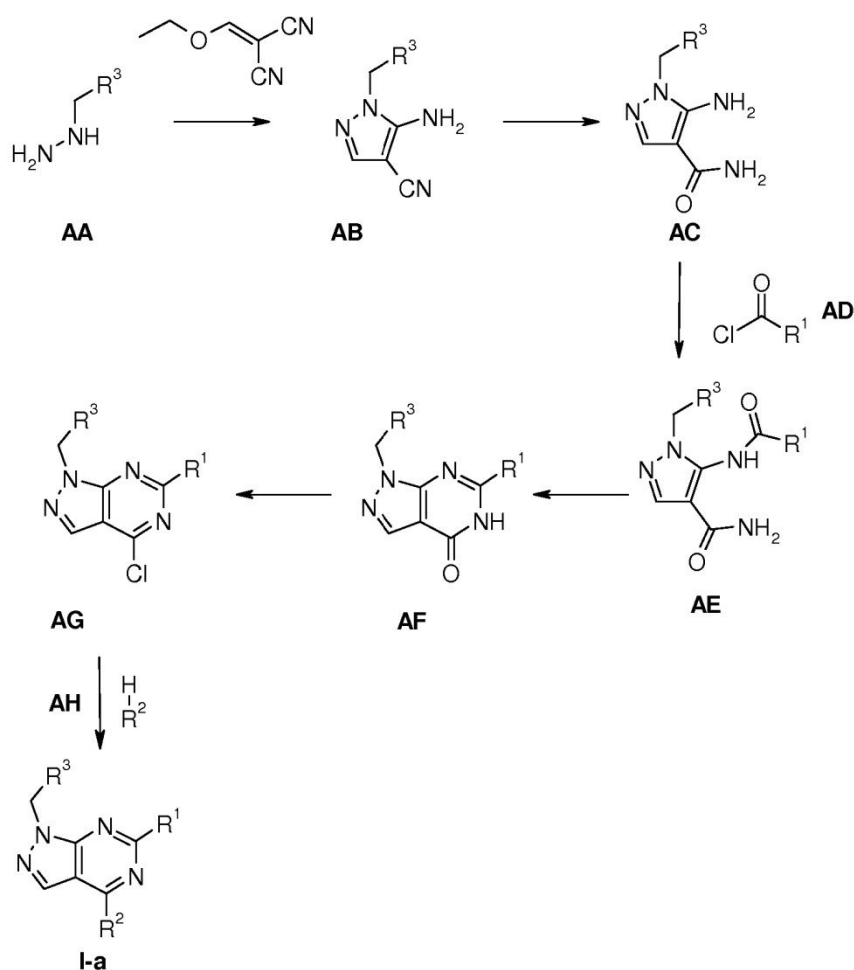
35 La conversión del compuesto **AB** en **AC** se puede lograr por hidrólisis en un disolvente adecuado, particularmente por hidrólisis básica usando una mezcla de hidróxido de potasio y peróxido de hidrógeno en mezclas dioxano-agua a baja temperatura, particularmente a de 0 °C a temperatura ambiente, o usando otras condiciones conocidas en la literatura.

40 La acilación de la amina aromática de fórmula general **AC** para dar compuestos de fórmula **AE** se puede ver afectada por la reacción con un agente de acilación **AD**. Los agentes de acilación serán preferentemente cloruros de acilo **AD**, particularmente aquellos que carecen de átomos de hidrógeno alfa próximos al grupo acilo para facilitar la siguiente etapa de condensación en los compuestos de tipo **AF**. La propia acilación se logra por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (usando, por ejemplo, cloruros de acilo **AD** en un disolvente inerte como DMA, THF o mezclas de los mismos en presencia de una base como piridina a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado) preferentemente a de 0 °C a temperatura ambiente.

45 Los cloruros de acilo **AD** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien se obtienen como se describe en la parte experimental.

50

Esquema 1



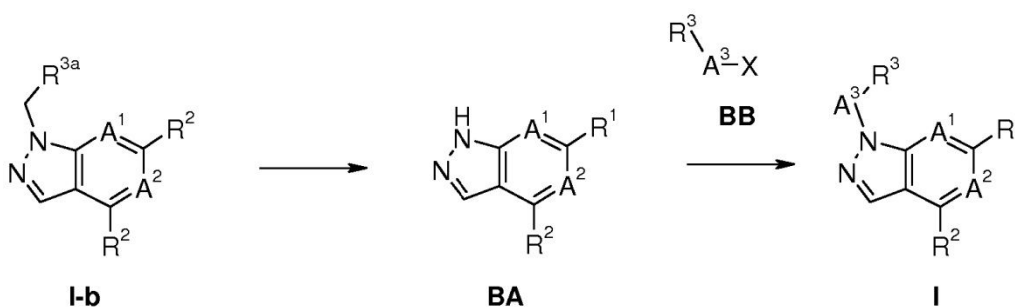
- 5 La deshidratación y ciclación de los compuestos **AE** da los compuestos de fórmula general **AF**. Este tipo de reacción es bien conocido en la técnica y se puede realizar calentando los compuestos de tipo **AE** en presencia de una base, por ejemplo solución de hidróxido de sodio, en ausencia o bien en presencia de un disolvente inerte, preferentemente calentando a temperaturas elevadas como 80 °C en ausencia de disolventes adicionales.
- 10 Los compuestos **AF** se pueden elaborar adicionalmente en los compuestos **AG** por reacción con un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo oxiclorigenato de fósforo en un disolvente inerte, preferentemente de alto punto de ebullición, por ejemplo *N,N*-dietilanilina a temperaturas elevadas, por ejemplo 120 °C.
- 15 El acoplamiento de un compuesto de fórmula **AG** con un nucleófilo de fórmula **AH** para dar compuestos con la estructura general **I-a** se realiza convenientemente en presencia de una base, como DIEA en un disolvente inerte, como DMF. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a temperaturas elevadas, por ejemplo calentando a 120 °C, preferentemente por reacción en un horno microondas a 120 °C.
- 20 Los nucleófilos **AH** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien se obtienen como se describe en la parte experimental.
- 25 Si uno de los materiales de partida, compuestos de fórmulas **AA**, **AD** o **AH**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.
- 30 Si uno o más compuestos de fórmulas **AA**, **AD** o **AH** contienen centros quirales, los compuestos de fórmula **I-a** se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos se pueden separar,

por ejemplo, en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

5 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 2, los compuestos **I-b** (en los que R^{3a} -CH₂ representa un grupo protector adecuado) se pueden usar como material de partida para la síntesis de compuestos **I** con otros grupos R¹.

10 Los compuestos **I-b** (en los que R^{3a} -CH₂ representa un grupo protector adecuado) se pueden transformar en los compuestos **BA** por retirada del grupo protector por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por reacciones de hidrogenación o de escisión ácida. Una secuencia adecuada comienza, por ejemplo, con un residuo 4-metoxibencilo como R^{3a} -CH₂, que se puede retirar por procedimientos ácidos, por ejemplo, por tratamiento con TFA y ácido metanosulfónico en un disolvente inerte como DCM a temperaturas de 0 °C a temperatura ambiente.

15 **Esquema 2**



20 Los compuestos de fórmula general **I** se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula general **BA** por reacciones de sustitución nucleófila sobre los compuestos de fórmula general **BB** (en la que X representa un grupo saliente en un carbono sp³, como por ejemplo, halógeno o pseudohalógeno). Esta reacción se puede llevar a cabo por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar los compañeros en presencia de una base, como *tert*-butóxido de potasio, carbonato de cesio o carbonato de potasio en un disolvente inerte como acetona, DMF o DMA, por ejemplo, en un horno microondas a temperaturas elevadas como 120 °C.

25 Los compuestos de fórmula **BB** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien se obtienen como se describe en la parte experimental.

30 Si uno de los materiales de partida, compuestos de fórmulas **I-a** o **BB**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

35 Si uno o más compuestos de fórmulas **I-a** o **BB** contienen centros quirales, los compuestos de fórmula **I-a** se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos se pueden separar, por ejemplo, en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

40 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 3, se pueden usar aminopirazoles sustituidos de la fórmula general **AA** como material de partida. Los compuestos **CA** están comercialmente disponibles, se pueden sintetizar por un experto en la técnica como se describe en la literatura, o bien se obtienen como se describe en la parte experimental.

45 El compuesto **CB** se puede preparar a partir de **CA** haciendo reaccionar **CA** con malonato de dietilo (CAN 105-53-3) con o bien sin un disolvente inerte, preferentemente en malonato de dietilo sin diluir a temperatura elevada, preferentemente en un microondas a 130 °C.

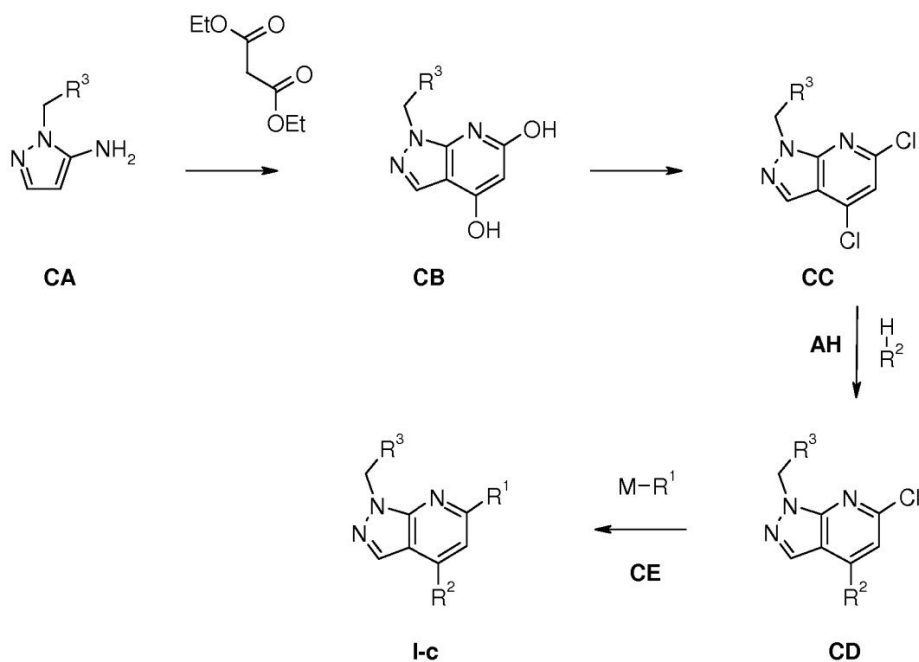
50 Los compuestos **CB** se pueden elaborar adicionalmente en los compuestos **CC** por reacción con un cloruro de ácido inorgánico de alto punto de ebullición, por ejemplo dicloruro fenilfosfónico a temperaturas elevadas, por ejemplo 170 °C.

55 El acoplamiento de un compuesto de fórmula **CC** con un nucleófilo de fórmula **AH** para dar compuestos con la estructura general **CD** se realiza convenientemente en presencia de una base, como DIEA en un disolvente inerte,

como DMF. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a temperaturas elevadas, por ejemplo calentando a 130 °C, preferentemente por reacción en un horno microondas a 130 °C.

5 Los nucleófilos **AH** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien se obtienen como se describe en la parte experimental.

Esquema 3



10 Los compuestos **I-c** se pueden preparar a partir de **CD** acoplado un compuesto de fórmula **CD** con una especie de alquil, alquenil o arilmatal adecuadamente sustituida **CE**, particularmente un ácido ciclopropilborónico o sal de ciclopropiltrifluorborato en presencia de un catalizador adecuado, particularmente un catalizador de paladio como acetato de paladio(II) en presencia de *n*-butil-di-adamantilfosfina en un disolvente inerte tal como tolueno a
 15 temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente en presencia de una base adecuada, como carbonato de cesio.

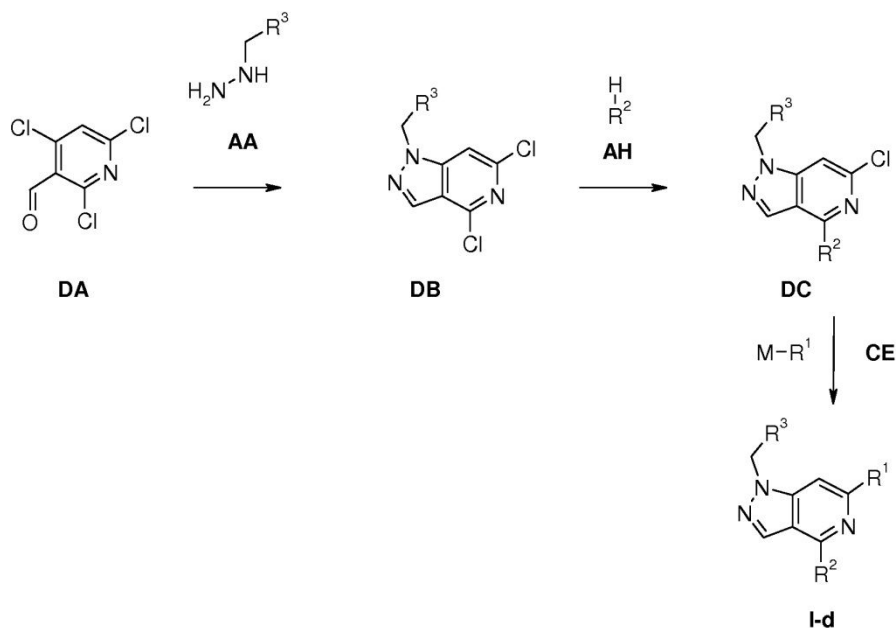
20 Las especies de alquil, alquenil o arilmatal **CE** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien se obtienen como se describe en la parte experimental.

25 Si uno de los materiales de partida, compuestos de fórmulas **CA**, **AH** o **CE**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

30 Si uno o más compuestos de fórmulas **CA**, **AH** o **CE** contienen centros quirales, los compuestos de fórmula **I-a** se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos se pueden separar, por ejemplo, en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o bien un eluyente quirale.

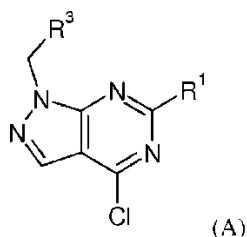
35 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 4, el compuesto **DA** (2,4,6-tricloro-3-piridincarboxaldehído, CAN 1261269-66-2) se puede condensar con hidracinas de fórmula general **AA** en presencia de una base, como DIEA y en un disolvente inerte, tal como THF a temperaturas elevadas, particularmente a 50 °C para proporcionar compuestos de fórmula general **DB** junto con algunos regioisómeros de **DB**.

Esquema 4



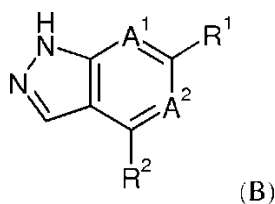
- 5 El acoplamiento de un compuesto de fórmula **DB** con un nucleófilo de fórmula **AH** para dar compuestos con la estructura general **DC** se realiza convenientemente en presencia de una base, como DIEA en un disolvente inerte, como DMF. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a temperaturas elevadas, por ejemplo calentando a 120 °C, preferentemente por reacción en un horno microondas a 120 °C.
- 10 Los nucleófilos **AH** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien se obtienen como se describe en la parte experimental.
- Los compuestos **I-d** se pueden preparar a partir de **DC** acoplado un compuesto de fórmula **DC** con una especie de alquil, alquenil o arilmetal adecuadamente sustituida **CE**, particularmente un ácido ciclopropilborónico o sal de ciclopropiltrifluorborato en presencia de un catalizador adecuado, particularmente un catalizador de paladio como acetato de paladio(II) en presencia de *n*-butil-di-adamantilfosfina en un disolvente inerte tal como tolueno a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente en presencia de una base adecuada, como carbonato de cesio.
- 15 Las especies de alquil, alquenil o arilmetal **CE** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien se obtienen como se describe en la parte experimental.
- 20 Si uno de los materiales de partida, compuestos de fórmulas **AA**, **AD** o **CE**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.
- 25 Si uno o más compuestos de fórmulas **AA**, **AH** o **CE** contienen centros quirales, los compuestos de fórmula **I-d** se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos se pueden separar, por ejemplo, en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o bien un eluyente quirale.
- 30 La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de la fórmula (I), que comprende una de las siguientes etapas:

- 35 (a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)
- 40



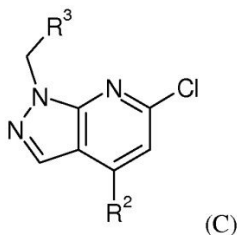
en presencia de R²H y una base;

- 5 (b) la reacción de un compuesto de fórmula (B)



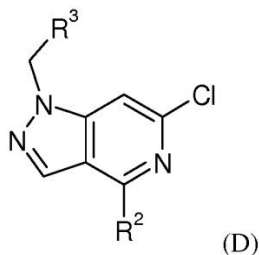
en presencia de R³-A³-X y una base;

- 10 (c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)



- 15 en presencia de MR¹, un catalizador de paladio y una base;

(d) la reacción de un compuesto de fórmula (D)



- 20 en presencia de MR¹, un catalizador de paladio y una base;

en la que A¹ a A³ y R¹ a R³ son como se definen anteriormente, X es un grupo saliente y M es una especie de metal adecuadamente sustituida, como una especie de boro, borilo, trifluoro-borato o estannilo.

- 25 En la etapa (a), la base es por ejemplo DIEA.

La etapa (a) se lleva a cabo en particular ventajosamente en un disolvente inerte, tal como DMF. La etapa (a) se puede llevar a cabo convenientemente a 120 °C.

- 30 En la etapa (b), la base es por ejemplo *tert*-butóxido, carbonato de cesio o carbonato de potasio.

La etapa (b) se lleva a cabo en particular ventajosamente en un disolvente inerte, como DMF o DMA. La etapa (b) se puede llevar a cabo convenientemente a 120 °C.

- 35 En la etapa (c), el catalizador de paladio es por ejemplo acetato de paladio(II). La etapa (c) se lleva a cabo preferentemente en presencia de una fosfina, particularmente *n*-butil-di-adamantilfosfina.

La etapa (c) se lleva a cabo en particular en un disolvente inerte, tal como tolueno. La etapa (c) se puede llevar a cabo convenientemente a de temperatura ambiente hasta reflujó.

5 En la etapa (c), la base es por ejemplo carbonato de cesio.

MR¹ es ventajosamente un ácido ciclopropilborónico o una sal de ciclopropiltrifluoroborato.

10 Se pueden usar ventajosamente condiciones similares a las de la etapa (c) para la etapa (d).

Si se desea, el compuesto de fórmula (I) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere en particular a:

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

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

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

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

55 La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de isquemia, lesión por reperusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, particularmente lesión por isquemia o reperusión.

60 La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de infarto de miocardio.

La invención se refiere además particularmente a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica o uveítis.

65 La invención se refiere además particularmente a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de

esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I), cuando se fabrica de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con la invención.

Otro modo de realización de la invención proporciona una composición farmacéutica o medicamento que contiene un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como un procedimiento de uso de los compuestos de la invención para preparar dicha composición y medicamento. En un ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede formular mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón acetato, a pH 5. En otro modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es estéril. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, se dosifican y se administran de manera consistente con una buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los médicos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo oral y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes voluminizadores y otros agentes activos.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen con detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C, *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, agentes deslizantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitativo.

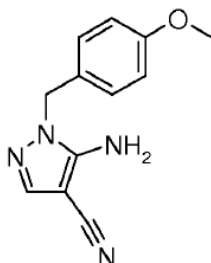
Ejemplos

Abreviaturas

EM = espectroscopía de masas; IE = ionización electrónica; ESI = electropulverización; se informa de los datos de RMN en partes por millón (δ) con relación a tetrametilsilano interno y hacen referencia a la señal de bloqueo de deuterio del disolvente de muestra (d_6 -DMSO a menos que se establezca de otro modo); las constantes de acoplamiento (J) están en hercios, p.f. = punto de fusión; p.e. = punto de ebullición; DIEA = *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DMA = dimetilacetamida; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; HATU = hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilsouronio (V); HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N,N*'-tetrametiluronio; HPLC = CL = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; *m*-CPBA = ácido metacloroperóxibenzoico; tr = tiempo de retención; TBAF = fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*'-tetrametil-uronio; TEMPO = radical 2,2,6,6-tetra-metilpiperidin-1-oxilo; TBME = éter metil-*tert*-butílico, THF = tetrahidrofurano; TFA = ácido trifluoroacético; TLC = cromatografía en capa fina; CAN = número de registro CAS.

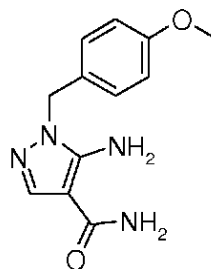
Ejemplo 1**6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**

- 5 a) 5-amino-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo



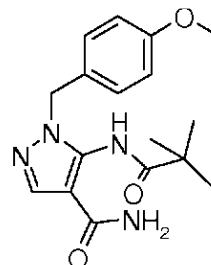
10 Se combinaron diclorhidrato de [(4-metoxifenil)metil]hidracina (CAN 412327-07-2, 1,0 g, 4,44 mmol), 2-(etoximetil)-propanodinitrilo (CAN 123-06-8, 0,542 g, 4,44 mmol) y DIEA (1,55 ml, 8,88 mmol) en etanol (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar en agua helada, el producto se precipitó. La filtración y el secado dieron el compuesto del título (0,597 g, 59 %) como un sólido amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 87 %, 229,4 [MH⁺].

- 15 b) 5-amino-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida



20 A una solución de hidróxido de potasio (1,51 g, 27 mmol) en agua (15 ml) se le añadieron a 0-5 °C peróxido de hidrógeno (3,64 ml, 119 mmol) y una solución de 5-amino-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (0,55 g, 2,4 mmol) en dioxano (30 ml). Se retiró el enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre agua (2x50 ml) y acetato de etilo; la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cristalización a partir de acetato de etilo/heptano para proporcionar el producto deseado (0,51 g, 85 %) como un sólido amarillo claro; CLEM (área de pico UV, ESI) 86 %, 247,5 [MH⁺].

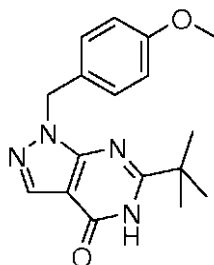
- 25 c) amida del ácido 5-(2,2-dimetil-propionilamino)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico



30 A una solución de 5-amino-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (400 mg, 1,62 mmol) en DMA (4 ml) y THF (6 ml) se le añadió a 0 °C cloruro de pivaloilo (200 µl, 1,62 mmol) y piridina (158 µl, 1,95 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua (2x30 ml) y DCM; la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para dar el producto deseado (1,07 g) como un aceite amarillo claro que todavía contenía algo de DMA. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación; CLEM (área de pico UV, ESI) 77 %, 331,5 [MH⁺].

35

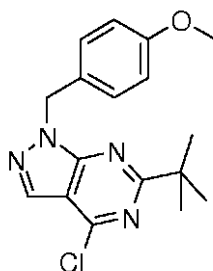
d) 6-*tert*-butil-1,5-dihidro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



5 Una solución de amida del ácido 5-(2,2-dimetil-propionilamino)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,54 g, 1,63 mmol) en solución de hidróxido de sodio (1 N, 10 ml) se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. Después del enfriamiento, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM. Se mezclaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para dar el producto deseado (154 mg, 60 % durante dos etapas) como un sólido blanco; CLEM (área de pico UV, ESI) 95 %, 313,5 [MH⁺].

10

e) 6-*tert*-butil-4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

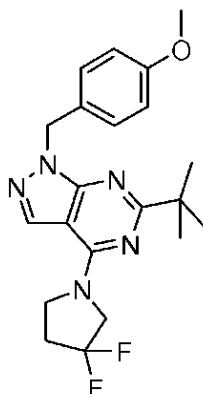


15

Una mezcla de 6-*tert*-butil-1,5-dihidro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (0,154 g, 0,49 mmol), oxiclорuro de fósforo (1,57 ml, 16,9 mmol) y *N,N*-dietilanimina (157 μl, 0,99 mmol) se agitó a 120 °C durante 4,5 horas. El oxiclорuro de fósforo se retiró a vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo; se mezclaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto deseado (144 mg) como un aceite verde oscuro. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

20

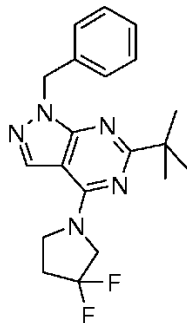
f) 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



25

Una mezcla de 6-*tert*-butil-4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (0,144 g, 0,44 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (62,5 mg, 0,44 mmol) y DIEA (380 μl, 2,18 mmol) en DMF (3 ml) se sometió a microondas durante 1 hora a 120 °C. Después del enfriamiento, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. Se mezclaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para dar el producto deseado (174 mg, 87 % durante dos etapas) como un aceite amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 90 %, 402,6 [MH⁺].

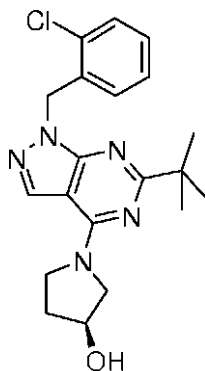
30

Ejemplo 2**1-bencil-6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**

5

El compuesto del título se sintetizó en analogía con los ejemplos 1c a 1f, usando 5-amino-1-(fenilmetil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (CAN 56156-22-0), cloruro de pivaloilo y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina como materiales de partida, y se aisló (96 mg) como un sólido amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 93 %, 372,6 [MH⁺].

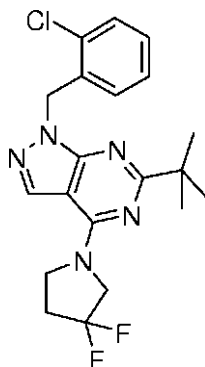
10

Ejemplo 3**(*S*)-1-[6-*tert*-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol**

15

El compuesto del título se sintetizó en analogía con los ejemplos 1c a 1f, usando 5-amino-1-[(2-clorofenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (CAN 106898-48-0), cloruro de pivaloilo y (*S*)-3-hidroxipirrolidina (CAN 100243-39-8) como materiales de partida, y se aisló (2,5 mg) como un aceite incoloro; CLEM (ESI) 386,5 [MH⁺].

20

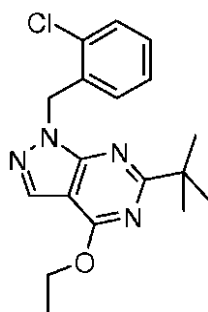
Ejemplo 4**6-*tert*-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**

25

El compuesto del título se sintetizó en analogía con los ejemplos 1c a 1f, usando 5-amino-1-[(2-clorofenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (CAN 106898-48-0), cloruro de pivaloilo y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina como materiales de partida, y se aisló (16 mg) como un aceite incoloro; CLEM (área de pico UV, ESI) 74 %, 406,5 [MH⁺].

30

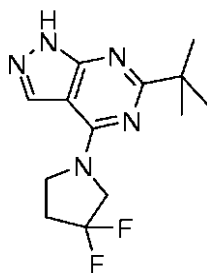
Ejemplo 5

6-*tert*-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-4-etoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

5 El compuesto del título se sintetizó en analogía con los ejemplos 1c a 1f, usando 5-amino-1-[(2-clorofenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (CAN 106898-48-0), cloruro de pivaloilo y etanol como materiales de partida, y se aisló (15 mg) como un aceite incoloro; CLEM (área de pico UV, ESI) 83 %, 345,5 [MH⁺].

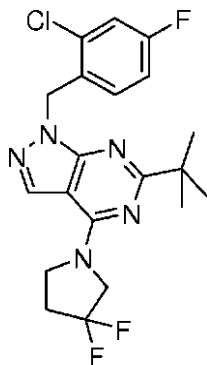
Ejemplo 6**6-*tert*-butil-1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**

15 a) 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



20 A una mezcla de 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (0,174 g, 0,43 mmol) y TFA (870 µl, 11,3 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (141 µl, 2,17 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de esto, la mezcla se volvió básica con solución de hidróxido de sodio (2,5 ml, 25 %, enfriamiento) y se repartió entre agua y DCM. Se mezclaron las fases orgánicas, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo, 135 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro, se usó sin purificación adicional; CLEM (área de pico UV, ESI) 80 %, 282,5 [MH⁺].

25 b) 6-*tert*-butil-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo [3,4-*d*]pirimidina

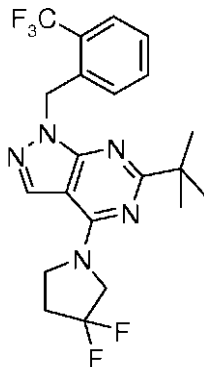


30 A una solución de 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (30 mg, 107 µmol) en acetona (1 ml) y DMF (2 ml) se le añadió 2-cloro-1-(clorometil)-4-fluoro-benceno (23 mg, 128 µmol) y carbonato de potasio (44 mg, 318 µmol). La mezcla se sometió a microondas durante 45 minutos a 120 °C, se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se mezclaron las fases orgánicas, se secó por filtración sobre ChemElut®, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Gemini NX, gradiente de agua/acetonitrilo), para proporcionar el

compuesto del título (13 mg, 29 %) como un aceite amarillo claro; CLEM (área de pico UV, ESI) 78 %, 424,5 [MH⁺].

Ejemplo 7

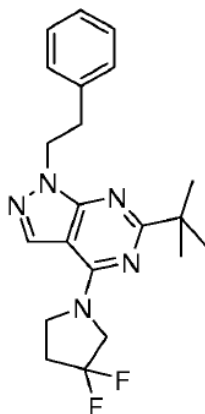
5 **6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**



10 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 6 b, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y 1-(clorometil)-2-(trifluorometil)-benceno (CAN 21742-00-7) como materiales de partida, y se aisló (7 mg, 14 %) como un aceite incoloro; EM (ESI) 440,6 [MH⁺].

Ejemplo 8

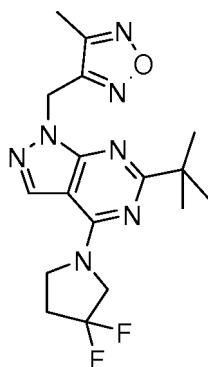
15 **6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-fenetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**



20 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 6 b, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y (2-bromoetil)benceno (CAN 103-63-9) como materiales de partida, y se aisló (10 mg, 24 %) como un aceite incoloro; EM (ESI) 386,6 [MH⁺].

Ejemplo 9

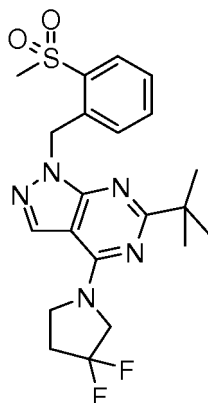
25 **6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**



5 A una solución de 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a, 30 mg, 107 μ mol) en THF (0,3 ml) y DMA (0,5 ml) se le añadió 3-(clorometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (28 mg, 213 μ mol) y *tert*-butóxido de potasio (24 mg, 213 μ mol). La mezcla se sometió a microondas durante 20 minutos a 110 $^{\circ}$ C, se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se mezclaron las fases orgánicas, se secó por filtración sobre ChemElut®, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Gemini NX, gradiente de agua/acetonitrilo), para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 14 %) como un aceite amarillo claro; CLEM (área de pico UV, ESI) 94,9 %, 378,1855 [MH⁺].

10 Ejemplo 10

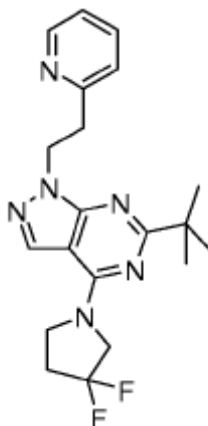
6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(2-metanosulfonyl-bencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



15 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y 1-(clorometil)-2-(metilsulfonyl)-benceno (CAN 168551-51-7) como materiales de partida, y se aisló (6 mg, 12 %) como un aceite incoloro; CLEM (área de pico UV, ESI) 89,3 %, 450,1776 [MH⁺].

20 Ejemplo 11

6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(2-piridin-3-il-etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



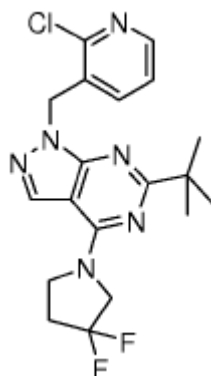
25

El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y 2-(2-bromoetil)-piridina (CAN 39232-04-7) como materiales de partida, y se aisló (6 mg, 12 %) como un aceite incoloro; EM (ESI) 387,6 [MH⁺].

5

Ejemplo 12

6-*terc*-butil-1-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



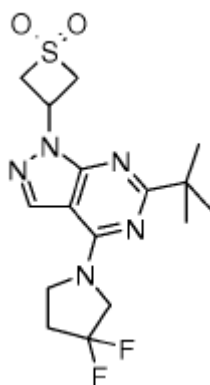
10

El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y 2-cloro-3-(clorometil)-piridina (CAN 89581-84-0) como materiales de partida, y se aisló (24 mg, 55 %) como un aceite incoloro; EM (ESI) 407,5 [MH⁺].

15

Ejemplo 13

6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tietan-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



20

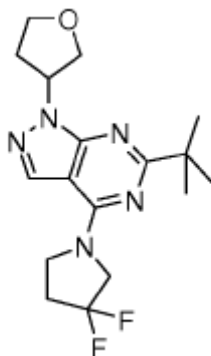
A una solución de 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a, 30 mg, 107 μmol) en THF (0,3 ml) y DMF (0,3 ml) se le añadió 1,1-dióxido de 3-clorotietano (CAN 15953-83-0, 30 mg, 213 μmol), DIEA (33,5 μl, 192 μmol) y *terc*-butóxido de potasio (24 mg, 213 μmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y durante 1 hora a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se mezclaron las fases orgánicas, se secó por filtración sobre ChemElut®, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Gemini NX, gradiente de agua/acetonitrilo), para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 60 %) como un aceite amarillo claro; CLEM (área de pico UV, ESI) 97,7 %, 386,1462 [MH⁺].

25

Ejemplo 14

6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(tetrahydro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

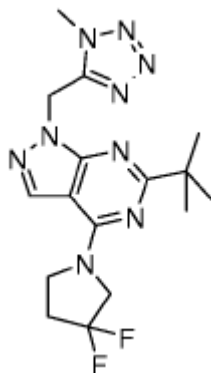
30



5 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y 3-clorotetrahidro-furano (CAN 19311-38-7) como materiales de partida, y se aisló (1,4 mg, 4,5 %) como un aceite amarillo; EM (ESI) 352,4 [MH⁺].

Ejemplo 15

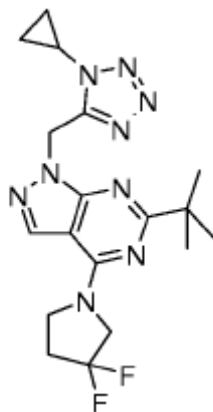
10 **6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**



15 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y 5-(clorometil)-1-metil-1*H*-tetrazol (CAN 57235-84-4) como materiales de partida, y se aisló (52 mg, 43 %) como un sólido blanco; CLEM (área de pico UV, ESI) 100 %, 378,1961 [MH⁺].

Ejemplo 16

20 **6-*tert*-butil-1-(1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**

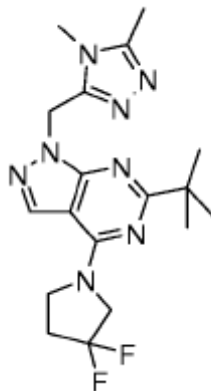


El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1*H*-tetrazol (CAN 949980-56-7) como materiales

de partida y carbonato de cesio como base, y se aisló (2 mg, 3,7 %) como un aceite amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 91,8 %, 404,2114 [MH⁺].

Ejemplo 17

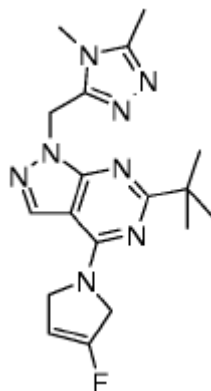
5 **6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**



10 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y 3-(clorometil)-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol (CAN 881845-16-5) como materiales de partida, y carbonato de cesio como base, y se aisló (2 mg, 4,8 %) como un aceite amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 76,6 %, 391,2168 [MH⁺].

15 Ejemplo 18

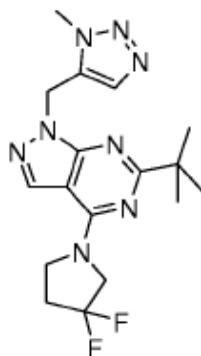
6-*tert*-butil-1-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-4-(3-fluoro-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



20 El compuesto del título se aisló como producto secundario durante preparación del ejemplo 17, y se aisló (4,9 mg, 12,4 %) como un aceite amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 91,7 %, 371,2107 [MH⁺].

25 Ejemplo 19

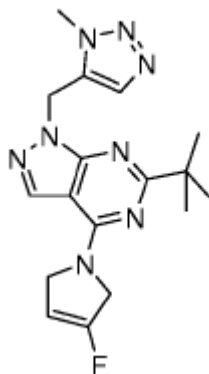
6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



5 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y clorhidrato de 5-(clorometil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol (1:1) (CAN 327985-59-1) como materiales de partida, y carbonato de cesio como base, y se aisló (3 mg, 7,9 %) como un aceite amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 89,5 %, 377,2007 [MH⁺].

Ejemplo 20

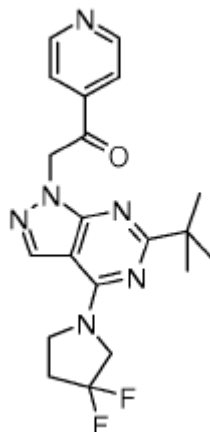
10 **6-*tert*-butil-4-(3-fluoro-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-1-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina**



15 El compuesto del título se aisló como producto secundario durante preparación del ejemplo 17, y se aisló (6 mg, 14,9 %) como un aceite amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 84,5 %, 357,1948 [MH⁺].

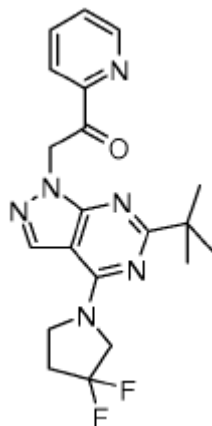
Ejemplo 21

20 **2-[6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]-1-piridin-4-il-etanona**



El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y bromhidrato de 2-bromo-1-(4-piridinil)-etanona (1:1) (CAN 5349-17-7) como materiales de partida, y se aisló (3,3 mg, 4,6 %) como un aceite amarillo; EM (ESI) 100 %, 401,0 [MH⁺].

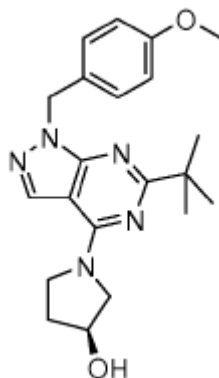
5

Ejemplo 22**2-[6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]-1-piridin-2-il-etanona**

10

El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 6 a) y bromhidrato de 2-bromo-1-(2-piridinil)-etanona (1:1) (CAN 17570-98-8) como materiales de partida, y se aisló (2,0 mg, 2,8 %) como un aceite marrón; EM (ESI) 100 %, 401,0 [MH⁺].

15

Ejemplo 23**(*S*)-1-[6-*tert*-butil-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol**

20

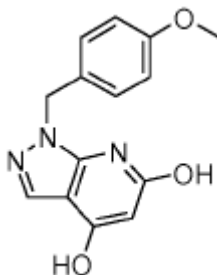
El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1f, usando 6-*tert*-butil-4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 1 e, 847 mg, 2,56 mmol) y (3*S*)-3-pirrolidinol (CAN 100243-39-8; 639 μ l, 7,68 mmol) como materiales de partida y se aisló (1,08 g, cuant.) como una espuma blanca; CLEM (área de pico UV, ESI) 96 %, 382,7 [MH⁺].

25

Ejemplo 24**6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina**

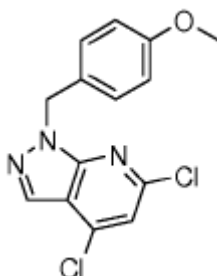
30

a) 1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4,6-diol



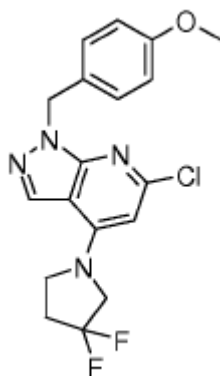
5 1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-pirazol-5-amina (CAN 3528-45-8, 2,0 g, 9,84 mmol), y malonato de dietilo (25 ml, 164 mmol) se agitaron durante 15 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se calentó en un horno microondas durante 3 horas hasta 130 °C. Después del enfriamiento, el producto sólido se separó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 47 %) como un sólido amarillo claro; EM (ESI) 272,5 [MH⁺].

b) 4,6-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



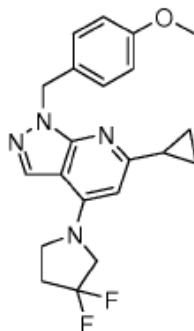
10 Una mezcla de 1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4,6-diol (0,9 g, 3,32 mmol) y dicloruro fenilfosfónico (7 ml, 49,9 mmol) se agitó a 170 °C durante 20 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml), se basificó con hidróxido de sodio al 25 % en agua helada y se repartió en DCM (3x100 ml); la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/DCM) para proporcionar el producto deseado (0,365 g, 36 %) como un sólido amarillo claro; EM (ESI) 308,4, 310,4 [MH⁺].

20 c) 6-cloro-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



25 A una solución de 4,6-dicloro-1-[(4-metoxifenil) metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (365 mg, 1,18 mmol) en DMA (3 ml) se le añadió clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (340 mg, 2,37 mmol) y DIEA (2,07 ml, 11,8mmol) y la mezcla se calentó en un horno microondas hasta 130 °C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre agua y TBME; se mezclaron las fases orgánicas, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se recrystalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo/heptano para dar el producto deseado (279 mg, 62 %) como un sólido blanquecino; EM (ESI) 379,5 [MH⁺].

30 d) 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

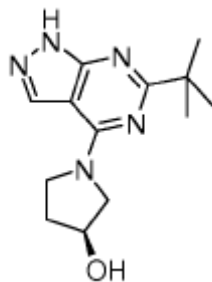


5 A una solución de 6-cloro-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (100 mg, 26 4 μmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (78,1 mg, 528 μmol) y carbonato de cesio (258 mg, 792 μmol) en tolueno (1,55 ml) y agua (0,21 ml) se le añadió Pd(OAc)₂ (5,9 mg, 26,4 μmol) y butil-bis(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-fosfina (9,5 mg, 26,4 μmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas y después del enfriamiento, se pasó a través de un cartucho Chemelut® y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para dar el producto deseado (36 mg, 31 %) como un sólido amarillo; EM (ESI) 385,6 [MH⁺].

10 Ejemplo 25

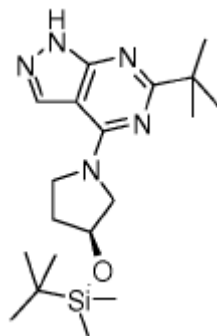
(S)-1-[6-*tert*-butil-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol

15 a) (S)-1-(6-*tert*-butil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ol



20 A una solución de (S)-1-[6-*tert*-butil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol (Ejemplo 23, 890 mg, 2,33 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió a 0 °C TFA (3 ml, 38,9 mmol) y ácido metanosulfónico (0,6 ml, 9,24 mmol). La mezcla se mantuvo en el refrigerador durante 3 días y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución helada de hidróxido de sodio (25 %, 10 ml). Se mezclaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el producto deseado (0,67 g, cuant.) como un sólido blanco; CLEM (área de pico UV, ESI) 98,2 %, 262,1670 [MH⁺].

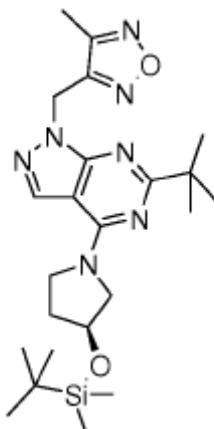
25 b) 6-*tert*-butil-4-[(S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



30 A una solución de (S)-1-(6-*tert*-butil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ol (576 mg, 2,2 mmol) e imidazol

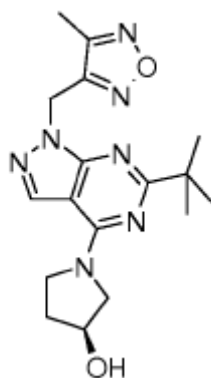
(300 mg, 4,41 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió una solución de *tert*-butildimetilclorosilano (664 mg, 4,41 mmol) en DMF (10 ml) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después de esto, se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua (25 ml) y DCM (2x50 ml); se mezclaron las fases orgánicas, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el producto deseado (0,445 g, 54 %) como un sólido blanco; CLEM (área de pico UV, ESI) 99 %, 376,6 [MH⁺].

c) 6-*tert*-butil-4-[(*S*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-1-il]-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



A una solución de 6-*tert*-butil-4-[(*S*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (70 mg, 186 μmol) en DMA (2 ml) se le añadió 3-(clorometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (39,5 mg, 238 μmol) y *tert*-butóxido de potasio (41,8 mg, 373 μmol). La mezcla se sometió a microondas durante 30 minutos a 150 °C, se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se mezclaron las fases orgánicas, se secó por filtración sobre ChemElut®, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Gemini NX, gradiente de agua/acetonitrilo), para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 23 %) como un aceite amarillo claro; CLEM (área de pico UV, ESI) 99,6 %, 472,2873 [MH⁺].

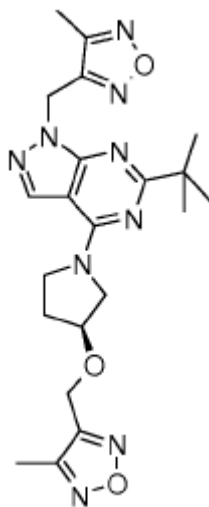
d) (*S*)-1-[6-*tert*-butil-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol



A una solución de 6-*tert*-butil-4-[(*S*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-1-il]-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (20 mg, 42,4 μmol) en THF (1 ml) se le añadió TBAF (170 μl mg, 170 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después de esto, se pasó a través de un cartucho Chemelut® y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo) para dar el producto deseado (13 mg, 86 %) como una espuma amarillenta; EM (ESI) 358,7 [MH⁺].

Ejemplo 26

6-*tert*-butil-4-[(*S*)-3-(4-metil-furazan-3-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



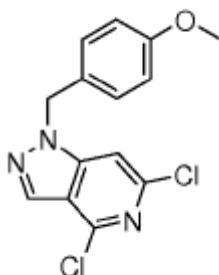
El compuesto del título se aisló como producto secundario en el ejemplo 26 c (4,4 mg, 5,2 %) como una cera incolora; CLEM (área de pico UV, ESI) 93,2 %, 454,2312 [MH⁺].

5

Ejemplo 27

6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

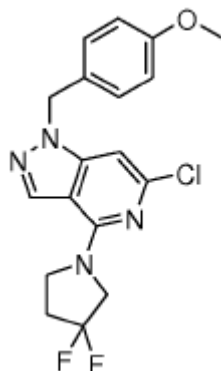
10 a) 4,6-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



15 A una solución de 2,4,6-tricloro-3-piridincarboxaldehído (CAN 1261269-66-2, 375 mg, 178 mmol) y DIEA (1,56 ml, 8,91 mmol) en THF (4,0 ml) a 50 °C se le añadió con agitación una solución de clorhidrato de [(4-metoxifenil)metil]hidracina (1:1) (370 mg, 1,96 mmol) en THF (4,0 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 50 °C, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se mezclaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el producto deseado (0,21g, 38 %) como un sólido blanco; CLEM (área de pico UV, ESI) 86,4 %, 308,0358, 310,0328 [MH⁺].

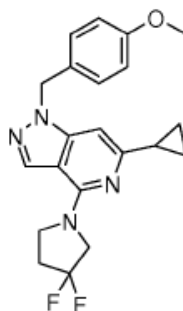
20

b) 6-cloro-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



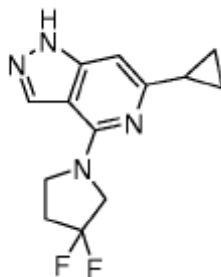
5 A una solución de 4,6-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (185 mg, 0,6 mmol) y DIEA (839 μ l, 4,8 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (129 mg, 0,9 mmol). La mezcla se calentó en el horno microondas durante 1 hora a 120 °C, se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se mezclaron las fases orgánicas, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el producto deseado (186 mg, 82 %) como un sólido amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 97,4 %, 379,1133 [MH⁺].

10 c) 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina



15 A una solución de 6-cloro-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (120 mg, 317 μ mol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (141 mg, 950 μ mol) y carbonato de cesio 310 mg, 950 μ mol) en tolueno (0,8 ml) y agua (0,1 ml) se le añadió Pd(OAc)₂ (7,1 mg, 31,7 μ mol) y butil-bis(triciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-fosfina (11,4 mg, 31,7 μ mol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 5 horas y después del enfriamiento, se pasó a través de un cartucho Chemelut® y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para dar el producto deseado (116 mg, 85 %) como una cera amarilla; EM (ESI) 385,6 [MH⁺].

20 d) 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina

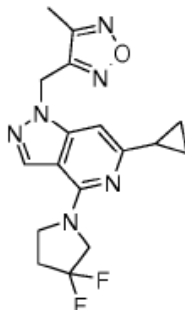


25 A una solución de 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (116 mg, 302 μ mol) en DCM (1,5 ml) se le añadió a 0 °C TFA (395 μ l, 5,1 mmol) y ácido metanosulfónico (78,4 μ l, 1,21 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, a temperatura ambiente durante la noche y durante 3 horas a 40 °C. Después del enfriamiento se añadió hidróxido de sodio al 25 % en agua helada, la mezcla se secó por extracción sobre Chemelut® y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el producto deseado (81 mg, cuant.) como un sólido

30

marrón; EM (ESI) 265,6 [MH⁺].

e) 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina



5

El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (Ejemplo 27 d, 81 mg, 307 μmol) y 3-(clorometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (81,3 mg, 613 μmol) como materiales de partida, y se aisló (23 mg, 21 %) como un aceite amarillo; CLEM (área de pico UV, ESI) 99,2 %, 361,1591 [MH⁺].

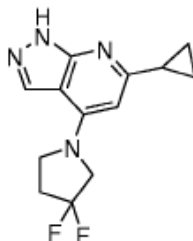
10

Ejemplo 28

6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

15

a) 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

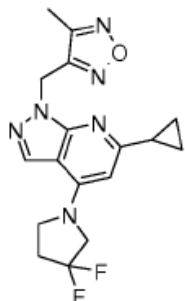


El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 27 d, usando 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (ejemplo 24 d, 90 mg, 234 μmol) como material de partida, y se aisló (63 mg, cuant.) como un aceite amarillo; y se usó sin caracterización adicional en la siguiente etapa.

20

b) 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

25



El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (ejemplo 28 a, 79 mg, 299 μmol) y 3-(clorometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (79,2 mg, 598 μmol) como materiales de partida, y se aisló (5,6 mg, 4,2 %) como un aceite marrón; CLEM (área de pico UV, ESI) 95,1 %, 361,1585 [MH⁺].

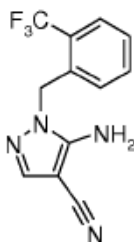
30

Ejemplo 29

(*S*)-1-[6-*terc*-butil-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol

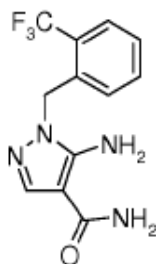
35

a) 5-amino-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo



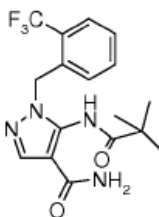
5 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 a, usando clorhidrato de [[2-(trifluorometil)fenil]metil]-hidracina (1:1) (CAN 1263378-37-5, 1,0 g, 4,28 mmol) y 2-(etoximetil)-propanodinitrilo (CAN 123-06-8, 533 mg, 4,28 mmol) como materiales de partida, y se aisló (855 mg, 75 %) como un sólido amarillo; EM (ESI) 267,5 [MH⁺].

10 b) 5-amino-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida



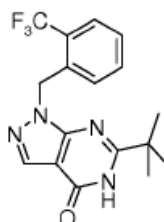
15 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 b, usando 5-amino-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (Ejemplo 29 a, 850 mg, 3,19 mmol) como material de partida, y se aisló (725 mg, 80 %) como un sólido amarillo claro; EM (ESI) 285,5 [MH⁺].

20 c) amida del ácido 5-(2,2-dimetil-propionilamino)-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico



25 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 c, usando 5-amino-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 29 b, 720 mg, 2,53 mmol) y cloruro de pivaloilo (312 μl, 2,53 mmol) como materiales de partida, y se aisló (0,95 g, cuant.) como un aceite amarillo claro; EM (ESI) 396,6 [MH⁺].

d) 6-*terc*-butil-1,5-dihidro-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

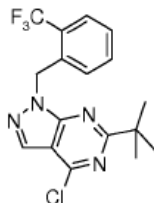


30 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 d, usando la amida del ácido 5-(2,2-dimetil-

propionilamino)-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-4-carboxílico (ejemplo 29 c, 933 mg, 3,19 mmol) como material de partida, y se aisló (408 mg, 80 %) como un sólido blanco; EM (ESI) 351,6 [MH⁺].

e) 6-*terc*-butil-4-cloro-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

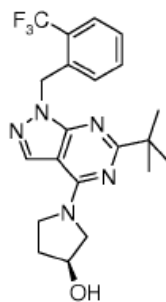
5



El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 e, usando 6-*terc*-butil-1,5-dihidro-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (ejemplo 29 d, 200 mg, 571 μmol) como material de partida, y se aisló (458 mg, cuant.) como un aceite negro que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

10

f) (*S*)-1-[6-*terc*-butil-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol



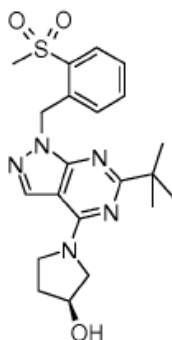
15

El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 f, usando 6-*terc*-butil-4-cloro-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 29 d, 211 mg, 572 μmol) y (3*S*)-3-pirrolidinol (CAN 100243-39-8, 143 μl, 1,72 mmol) como materiales de partida, y se aisló (124 mg, 42 %) como una espuma blanca; CLEM (área de pico UV; ESI) 100 %, 420,2022 [MH⁺].

20

Ejemplo 30

(*S*)-1-[6-*terc*-butil-1-(2-metanosulfonil-bencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol



25

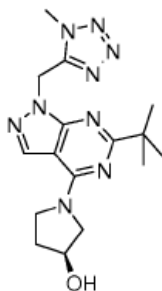
El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*terc*-butil-4-[(*S*)-3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (Ejemplo 25 b, 30 mg, 80 μmol) y 1-(clorometil)-2-(metilsulfonil)-benceno (CAN 168551-51-7; 33 mg, 160 μmol) como materiales de partida y se aisló (2 mg, 5,8 %) como un aceite incoloro; CLEM (área de pico UV, ESI) 87,4 %, 430,1911 [MH⁺].

30

Ejemplo 31

(*S*)-1-[6-*terc*-butil-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol

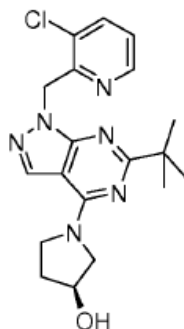
35



5 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-[(*S*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 25 b, 80 mg, 213 μ mol) y 5-(clorometil)-1-metil-1*H*-tetrazol (CAN 57235-84-4; 38 mg, 287 μ mol) como materiales de partida y se aisló (12 mg, 16 %) como un aceite incoloro; CLEM (área de pico UV, ESI) 93 %, 358,7 [MH⁺].

Ejemplo 32

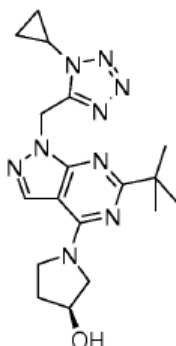
10 **(*S*)-1-[6-*tert*-butil-1-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol**



15 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-[(*S*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 25 b, 60 mg, 160 μ mol) y 3-cloro-2-(clorometil)-piridina (CAN 185315-53-1; 51,8 mg, 320 μ mol) como materiales de partida y después de una etapa de desprotección adicional con TBAF se aisló (13 mg, 21 %) como un aceite incoloro; CLEM (área de pico UV, ESI) 100 %, 387,1703 [MH⁺].

20 Ejemplo 33

(*S*)-1-[6-*tert*-butil-1-(1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol

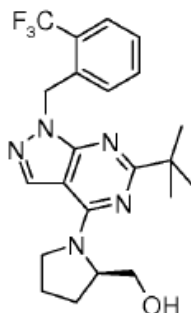


25 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 9, usando 6-*tert*-butil-4-[(*S*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 25 b, 120 mg, 320 μ mol) y 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1*H*-tetrazol (CAN 949980-56-7; 76 mg, 479 μ mol) como materiales de partida y después de una etapa de desprotección adicional con TBAF se aisló (30 mg, 26 %) como una espuma blanca; CLEM (área de pico UV, ESI) 97 %, 384,7 [MH⁺].

30

Ejemplo 34

{(R)-1-[6-*tert*-butil-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-pirrolidin-2-il]-metanol



5

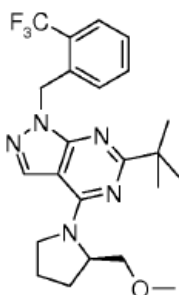
El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 f, usando 6-*tert*-butil-4-cloro-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (Ejemplo 29 d, 100 mg, 271 μ mol) y (2*R*)-2-pirrolidinmetanol (CAN 68832-13-3, 82,3 mg, 813 μ mol) como materiales de partida, y se aisló (110 mg, 94 %) como un aceite incoloro; CLEM (área de pico UV; ESI) 98 %, 434,7 [MH⁺].

10

Ejemplo 35

6-*tert*-butil-4-((*R*)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

15



20

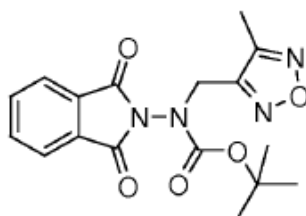
El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 f, usando 6-*tert*-butil-4-cloro-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 29 d, 100 mg, 271 μ mol) y (2*R*)-2-(metoximetil)-pirrolidina (CAN 84025-81-0, 93,7 mg, 813 μ mol) como materiales de partida, y se aisló (106 mg, 87 %) como un aceite incoloro; CLEM (área de pico UV; ESI) 95 %, 448,7 [MH⁺].

Ejemplo 36

6-*tert*-butil-4-((*R*)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

25

a) éster *tert*-butílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-carbámico



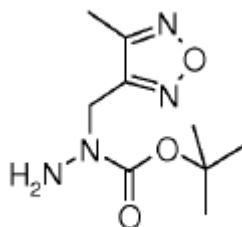
30

A una mezcla de éster 1,1-dimetilético del ácido N-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-carbámico (CAN 34387-89-8, 5,0 g, 19,1 mmol), carbonato de potasio (10,5 g, 76,3 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (0,65 g, 2,86 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (CAN 90507-32-7, 4,05 g, 22,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, durante la noche a 60 °C y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el producto deseado (5,52 g, 81 %) como un sólido blanco; CLEM (área de pico

35

UV; ESI) 99 %, 257,4 [M-C₄H₉CO₂].

b) éster *tert*-butílico del ácido *N*-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-hidracincarboxílico

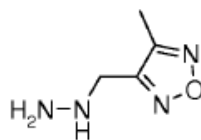


5

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-carbámico (4,5 g, 12,6 mmol) en etanol (50 ml) y THF (30 ml) se le añadió hidracina (2,0 ml, 63,7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el compuesto del título bruto (3,0 g, cuant.) se usó en etapas posteriores sin purificación adicional; CG-EM (área de pico TIC; EI) 95 %, 228 [M].

10

c) clorhidrato de (4-metil-furazan-3-ilmetil)-hidracina (1:1)



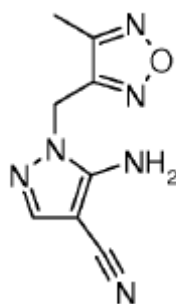
ClH

15

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido *N*-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-hidracincarboxílico (3,0 g, 13,1 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por recristalización a partir de acetato de etilo para proporcionar el producto deseado en una pureza de un ~85 % (2,1 g, 84 %) como un sólido blanco; CLEM (ESI) 129,0767 [MH⁺].

20

d) 5-amino-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

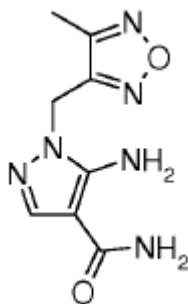


25

El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 a, usando clorhidrato de (4-metil-furazan-3-ilmetil)-hidracina (1:1) (ejemplo 26 c, 0,49 g, 2,97 mmol) y 2-(etoximetil)-propanodinitrilo (CAN 123-06-8, 533 mg, 3,27 mmol) como materiales de partida y se aisló (298 mg, 49 %) como un sólido amarillo; EM (ESI) 205,5 [MH⁺].

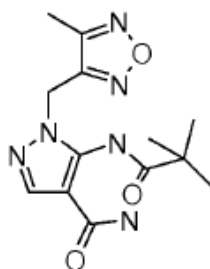
30

e) amida del ácido 5-amino-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



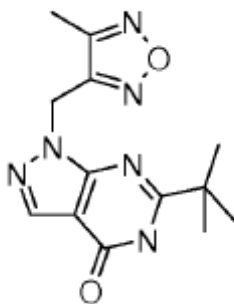
5 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 b, usando 5-amino-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 36, 2,298 mg, 1,47 mmol) como material de partida, y se aisló (310 mg, 85 %) como un sólido amarillo; EM (ESI) 223,2 [MH⁺].

f) amida del ácido 5-(2,2-dimetil-propionilamino)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico



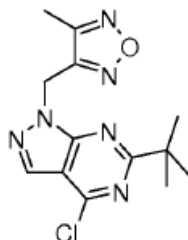
10 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 c, usando amida del ácido 5-amino-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 36 e, 360 mg, 1,62 mmol) y cloruro de pivalóilo (199 μ l, 1,62 mmol) como materiales de partida, y se aisló (0,49 g, cuant.) como un aceite amarillo; EM (ESI) 307,4 [MH⁺].

15 g) 6-*terc*-butil-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



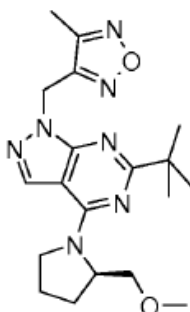
20 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 d, usando amida del ácido 5-(2,2-dimetil-propionilamino)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 36 f, 107 mg, 0,35mmol) como material de partida, y se aisló (88 mg, 87 %) como un sólido blanco; EM (ESI) 289,5 [MH⁺].

h) 6-*terc*-butil-4-cloro-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



5 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 e, usando 6-*tert*-butil-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (ejemplo 36 g, 135 mg, 468 μ mol) como material de partida, y se aisló (144 mg, cuant.) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

i) 6-*tert*-butil-4-((*R*)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

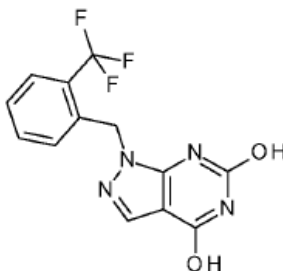


10 El compuesto del título se sintetizó en analogía con el ejemplo 1 f, usando 6-*tert*-butil-4-cloro-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (ejemplo 36 h, 144 mg, 468 μ mol) y (2*R*)-2-(metoximetil)-pirrolidina (CAN 84025-81-0, 93,3 mg, 810 μ mol) como materiales de partida, y se aisló (125 mg, 69 %) como un aceite marrón; CLEM (área de pico UV; ESI) 98,5 %, 386,2311 [MH⁺].

15 Ejemplo 37

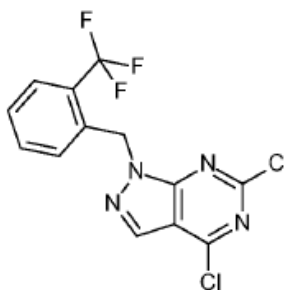
6-cloro-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

20 a) 4,6-dicloro-1-(2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



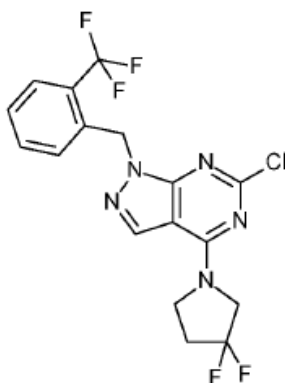
25 Una suspensión de 5-amino-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (2500 mg, 8,8 mmol, ejemplo 29 b), carbonato de dietilo (1,25 g, 1,28 ml, 10,6 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (1,69 g, 17,6 mmol) en etanol (70 ml) y DMSO (10 ml) se agitó durante 8 d a 100 °C. La suspensión amarilla se enfrió hasta 0 °C y se filtró. El residuo se lavó con *t*BuOMe y los filtrados combinados se concentraron a vacío. Se añadió heptano para precipitar el compuesto del título (2,4 g, 84 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (ESI) 311,5 [MH⁺].

30 b) 4,6-dicloro-1-(2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



Una mezcla de 1-(2-(trifluorometil)encil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6-diol (500 mg, 1,61 mmol) y POCl₃ (12,4 g, 7,51 ml, 80,6 mmol) y N,N-dietilanilina (433 mg, 464 μl, 2,9 mmol) se calentó en agitación durante 2 h a 110 °C. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío, se vertió en 25 ml de diclorometano y se lavó con agua helada (2 x 25 ml). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con diclorometano (1 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 20 g, AcOEt/heptano 1/3) para dar el compuesto del título (50 mg, 9 %) como un sólido blanco; EM (ESI) 347,4 [MH⁺].

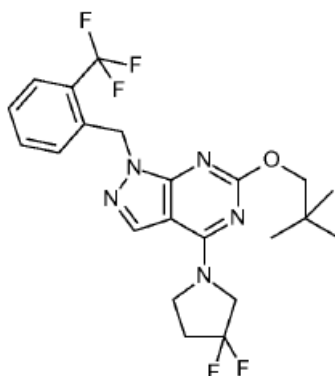
c) 6-cloro-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



Una mezcla de 4,6-dicloro-1-(2-(trifluorometil)encil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (50 mg, 144 μmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (32 mg, 223 μmol) y DIPEA (74 mg, 100 μl, 573 μmol) en dioxano (2 ml) se calentó en un horno microondas hasta 120 °C durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 20 g, AcOEt/heptano 1/3). La recristalización a partir de EtOAc y heptano proporcionó el compuesto del título (35 mg, 58 %) como un sólido blanco; CLEM (área de pico UV; ESI) 99 %, 418,0865 [MH⁺].

Ejemplo 38

4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-(2,2-dimetilpropoxi)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



Se añadieron hidruro de sodio (6,61 mg, 165 μmol) y 2,2-dimetil-1-propanol (48,5 mg, 59,3 μl , 551 μmol) a una solución de 6-cloro-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-(2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (46 mg, 110 μmol ; ejemplo 37 c) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80 °C, se vertió en 25 ml de EtOAc y se lavó con agua (2 x 20 ml). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc (1 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano) para dar el compuesto del título (35 mg, 68 %) como un sólido blanco; EM (ESI) 470,7 [MH^+].

10 Ejemplo 39

Pruebas farmacológicas

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula (1):

15 Ensayo de unión a radioligando

La afinidad de los compuestos de la invención por los receptores canabinoides CB1 se determinó usando cantidades recomendadas de preparaciones membranarias (PerkinElmer) de células de riñón embrionario humano (HEK) que expresan los receptores CNR1 o CNR2 humanos conjuntamente con [3H]-CP-55,940 1,5 o 2,6 nM (Perkin Elmer) como radioligando, respectivamente. La unión se realizó en un tampón de unión (Tris 50 mM, MgCl_2 5 mM, EDTA 2,5 mM y BSA sin ácidos grasos al 0,5 % (p/v), pH 7,4 para receptor CB1 y Tris 50 mM, MgCl_2 5 mM, EGTA 2,5 mM y BSA sin ácidos grasos al 0,1 % (p/v), pH 7,4 para receptor CB2) en un volumen total de 0,2 ml durante 1 h a 30 °C en agitación. La reacción se terminó por filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con polietilenoimina al 0,5 % (placa de filtro GF/B UniFilter; Packard). La radioactividad unida se analizó para K_i usando análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), con los valores de K_d para [3H]CP55,940 determinados a partir de experimentos de saturación. Los compuestos de fórmula (1) muestran una afinidad excelente para el receptor CB2 con afinidades inferiores a 10 μM , más en particular de 1 nM a 3 μM y lo más en particular de 1 nM a 100 nM.

30 Ensayo cAMP

Se sembraron células CHO que expresan receptores CB1 o CB2 humanos 17-24 horas antes del experimento, 50.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente plano (Corning Costar #3904) en DMEM (Invitrogen No. 31331), 1x HT complemento, con suero fetal bovino al 10 % y se incubó con CO_2 al 5 % y 37 °C en una incubadora humidificada. El medio de crecimiento se intercambió con tampón bicarbonato Krebs-Ringer con IBMX 1 mM y se incubó a 30 °C durante 30 min. Se añadieron los compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 μl y se incubó durante 30 min a 30 °C. Usando el kit de detección cAMP-Nano-TRF, se detuvo el ensayo (Roche Diagnostics) por la adición de 50 μl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, Triton X100 al 1,5 %, NP40 al 2,5 %, NaN_3 al 10 %) y 50 μl de soluciones de detección (20 μM mAb Alexa700-cAMP 1:1, y 48 μM Ruthenium-2-AHA-cAMP) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La transferencia de energía de resolución temporal se mide por un lector TRF (Evotec Technologies GmbH), equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitación. La placa se mide dos veces con la excitación a 355 nm y con la emisión con un retardo de 100 ns y una entrada de 100 ns, tiempo de exposición total de 10 s a 730 (ancho de banda 30 nm) o 645 nm (ancho de banda 75 nm), respectivamente. La señal FRET se calcula como sigue: $\text{FRET} = \text{T730-Alexa730-P(T645-B645)}$ con $P = \text{Ru730-B730/Ru645-B645}$, donde T730 es el pocillo de prueba medido a 730 nm, T645 es el pocillo de prueba medido a 645 nm, B730 y B645 con los controles tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. El contenido de cAMP se determina a partir de la función de una curva estándar que abarca cAMP de 10 μM a 0,13 nM.

50 Los valores de CE_{50} se determinaron usando el análisis Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores de CE_{50} para una amplia gama de agonistas canabinoides generados a partir de este ensayo estaban en concordancia con los valores publicados en la literatura científica.

Los compuestos de la invención son agonistas de receptores CB2 con CE_{50} inferior a 1 μM y con selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 10 veces. Un compuesto particular de la invención son los agonistas de receptores CB2 con CE_{50} inferior a 0,01 μM y con selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 2000 veces.

60 Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE_{50} humana en el ensayo de cAMP funcional descrito anteriormente:

65

Ejemplo	CE ₅₀ de CB2 humano [μM]	CE ₅₀ de CB1 humano [μM]
1	0,0048	>10
2	0,0033	>10
3	0,0051	>10
4	0,0042	>10
5	0,0255	>10
6	0,0059	>10
7	0,0011	>10
8	0,0054	>10
9	0,0005	>10
10	0,0007	0,3368
11	0,0187	>10
12	0,0016	1,5741
13	0,0196	>10
14	0,0013	>10
15	0,0009	>10
16	0,0006	>10
17	0,003	>10
18	0,0262	>10
19	0,0014	>10
20	0,0016	>10
21	0,0034	>10
22	0,0084	>10
23	0,0055	>10
24	0,0175	>10
25	0,0004	>10
26	0,0356	>10
27	0,0425	>10
28	0,0019	>10
29	0,0019	>10
30	0,0024	>10
31	0,0173	>10
32	0,0015	>10
33	0,0088	>10
34	0,005	>10
35	0,0133	>10
36	0,0014	>10
37	0,0172	>10
38	0,0160	>10

Ejemplo A

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

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

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

5

Ejemplo B

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

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

10

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

Ejemplo C

15 Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

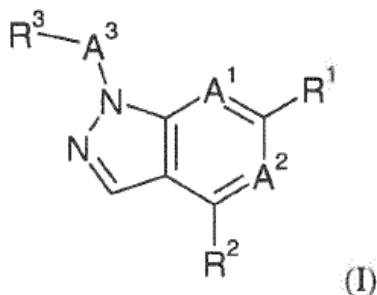
Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

20

El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta hasta 5,0 por adición de ácido acético. El volumen se ajusta hasta 1,0 ml por adición de la cantidad de agua residual. La solución se filtra, se rellena en viales usando una cobertura apropiada y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

en la que

A¹ es -CH- o nitrógeno;

10

A² es -CH- o nitrógeno;

A³ es -(CH₂)_n- o -CH₂C(O)-;

15

R¹ es alquilo, cicloalquilo, alcoxi o halógeno;

R² es alcoxi, pirrolidinilo sustituido o dihidropirrolilo sustituido, en el que pirrolidinilo sustituido y dihidropirrolilo sustituido son pirrolidinilo y dihidropirrolilo sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y alquifurazanilalcoxi;

20

R³ es fenilo, fenilo sustituido, furazanilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, dioxotietanilo, tetrahydrofurano, tetrazolilo sustituido o triazolilo sustituido, en el que fenilo sustituido, piridinilo sustituido y triazolilo sustituido son fenilo, piridinilo y triazolilo sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo y cicloalquilo, y en el que tetrazolilo sustituido y furazanilo sustituido son tetrazolilo y furazanilo sustituidos con un sustituyente seleccionado de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo y cicloalquilo;

25

n es 1 o 2;

30

siempre que A¹ y A² no sean ambos carbono al mismo tiempo;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

35

"alquilo", solo o en combinación, es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono;

"cicloalquilo", solo o en combinación, es un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono; y

40

"alcoxi", solo o en combinación, es un grupo de la fórmula alquil-O-.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A¹ es nitrógeno.

45

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que A² es nitrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A³ es -(CH₂)_n-.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es alquilo.

50

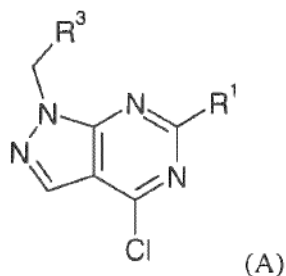
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es *tert*-butilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² es pirrolidinilo sustituido, en el que pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxilo.

55

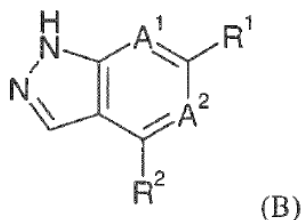
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² es difluoropirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ es fenilo sustituido, furazanilo sustituido, piridinilo sustituido, tetrazolilo sustituido o triazolilo sustituido, en el que fenilo sustituido, piridinilo sustituido y triazolilo sustituido son fenilo, piridinilo y triazolilo sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, halógeno y haloalquilo, en el que tetrazolilo sustituido es tetrazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo, y cicloalquilo, y en el que furazanilo sustituido es furazanilo sustituido con alquilo.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R³ es trifluorometilfenilo, metilfurazanilo, cloropiridinilo, metiltetrazolilo, ciclopropiltetrazolilo, dimetiltriazolilo o metiltriazolilo.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que n es 1.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionado de
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 20 1-bencil-6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- (*S*)-1-[6-*terc*-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
- 6-*terc*-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 25 6-*terc*-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-4-etoxi-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 30 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-fenetil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 35 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(2-metanosulfonil-bencil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(2-piridin-3-il-etil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 40 6-*terc*-butil-1-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(1,1-dioxo-1λ6-tietan-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 45 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(tetrahidro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-1-(1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 50 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4,5-dimetil-4*H*[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-1-(4,5-dimetil-4*H*[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-4-(3-fluoro-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 55 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(3-metil-3*H*[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3-fluoro-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-1-(3-metil-3*H*[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 2-[6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piridin-4-il-etanona;
- 60 2-[6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piridin-2-il-etanona;
- (*S*)-1-[6-*terc*-butil-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
- 65 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina;

- (S)-1-[6-*terc*-butil-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
- 6-*terc*-butil-4-[(S)-3-(4-metil-furazan-3-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 5 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 6-ciclopropil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 10 (S)-1-[6-*terc*-butil-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
- (S)-1-[6-*terc*-butil-1-(2-metanosulfonyl-bencil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
- (S)-1-[6-*terc*-butil-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
- 15 (S)-1-[6-*terc*-butil-1-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
- (S)-1-[6-*terc*-butil-1-(1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol;
- 20 {(*R*)-1-[6-*terc*-butil-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-2-il}-metanol;
- 6-*terc*-butil-4-[(*R*)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il]-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-[(*R*)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il]-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 25 6-cloro-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[3,4-d]pirimidina; y
- 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-(2,2-dimetilpropoxi)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[3,4-d]pirimidina.
- 30 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 seleccionado de
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 35 6-*terc*-butil-1-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 40 6-*terc*-butil-1-(1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4,5-dimetil-4*H*[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-*terc*-butil-4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(3-metil-3*H*[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 45 (S)-1-[6-*terc*-butil-1-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol; y
- (S)-1-[6-*terc*-butil-1-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol.
- 50 14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una de las siguientes etapas:
- (a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



en presencia de R^2H y una base;

(b) la reacción de un compuesto de fórmula (B)

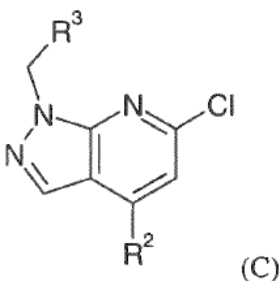


5

en presencia de R^3-A^3-X y una base;

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)

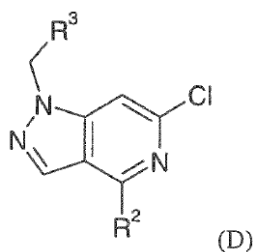
10



en presencia de MR^1 , un catalizador de paladio y una base; o

15

(d) la reacción de un compuesto de fórmula (D)



en presencia de MR^1 , un catalizador de paladio y una base;

20

en la que A^1 a A^3 y R^1 a R^3 son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, X es un grupo saliente y M es una especie de metal adecuadamente sustituida.

25

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo terapéuticamente inerte.

30

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

35