

Bogotá, D.C. 20 de junio de 2018



Doctor
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad

Expediente	NC2018/0003466
Patente	NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA, UN PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN
Solicitante	LES LABORATOIRES SERVIER - VERNALIS (R&D) LIMITED
Asunto	RESPUESTA OFICIO 4602

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ, mayor de edad con domicilio en la ciudad de Bogotá, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.722.517 de Bogotá, abogada en ejercicio portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderada de **LES LABORATOIRES SERVIER y VERNALIS (R&D) LIMITED**, conforme a los poderes que obran en el expediente, por medio del presente escrito y encontrándome dentro del término concedido, me dirijo a Usted para dar respuesta al oficio de la referencia.

I. RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS

1. Resumen

En cuanto al resumen el Examinador manifiesta que se encuentra incompleto y solicita allegar uno nuevo que cumpla con lo dispuesto en el artículo 31 de la Decisión 486 de 2000.

Por lo anterior se adjunta al presente escrito un nuevo resumen modificado conforme a lo dispuesto en el artículo 31 de la Decisión 486 de 2000.

2. Reivindicaciones relativas a un uso (Art 14 D 486)

Manifiesta el Examinador que las reivindicaciones 25 a 32 y 35 a 37 no son patentables, de acuerdo con el Art. 14. Razón por la cual, las reivindicaciones 21 a 28 y 31 a 33 serán eliminadas del conjunto de reivindicaciones, toda vez que las mismas se refieren directa o indirectamente a usos terapéuticos de los compuestos de acuerdo con la invención.

II. ANEXOS

1. Resumen
2. Nuevo capítulo de reivindicaciones.
3. Nuevo capítulo de reivindicaciones en control de cambios en el que se evidencian los cambios realizados.

III. NOTIFICACIONES

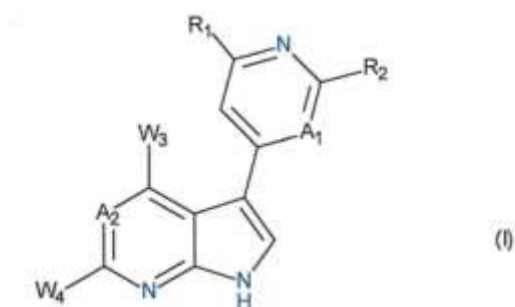
Recibiré notificaciones en la secretaria de su Despacho, en la Calle 90 No. 12 – 28 la ciudad de Bogotá – OFICINAS DE ESTRATEGIA JURÍDICA y/o en el correo electrónico estrategia@estrategiajuridica.co

Atentamente,

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ
C.C. No. 51.722.517 de Bogotá D.C.
T.P. No. 57.111 del C.S. de la J.

RESUMEN

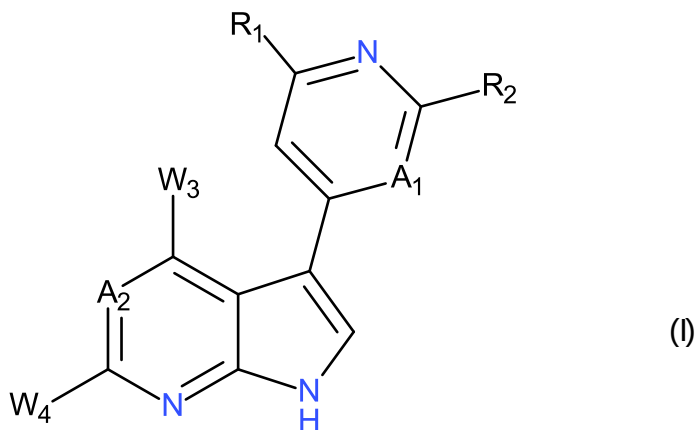
La presente invención se relaciona con nuevos derivados de pirrolo [2,3-d] pirimidina de fórmula (I) como inhibidores duales de DYRK1 / CLK1:



en donde R₁, R₂, W₃, W₄, A₁ y A₂ son como se definen en la descripción, así como también un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen destinadas al tratamiento del cáncer y trastornos neurológicos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- ♦ R₁ y R₂, cada uno independientemente del otro, representan un átomo de hidrógeno,
5 un átomo de halógeno, -NR₅R₅' o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ W₃ representa un alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, -O-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁,
-O-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_aR_b, -NR_a-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁,
-NR_a-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂,
-NR_a-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-O-alquilen(C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁,
10 -Cy₁-alquilen(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alquilen(C₀-C₆)-Cy₂, -alquilen(C₁-C₆)-Cy₁,
-alquilen(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilen(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilen(C₁-C₆)-O-Cy₁,
entendiéndose que los restos alquilen definidos anteriormente en la presente
memoria pueden ser lineales o ramificados,
- ♦ W₄ representa un grupo ciano, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal
15 o ramificado, un grupo alquilen(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo
alquilen(C₂-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo
cicloalquilo,
- ♦ R₅ y R₅', cada uno independientemente de los otros, representa un átomo de
hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ R_a y R_b, cada uno independientemente del otro, representan un átomo de hidrógeno
20 o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

- ♦ A_1 y A_2 , cada uno independientemente del otro, representan CH o un átomo de nitrógeno,
- ♦ Cy_1 , Cy_2 y Cy_3 , independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo,

5 en la que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
- 10 - "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico que contiene de 3 a 11 miembros en el anillo, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo condensado o espiro no aromático mono o bicíclico compuesto por de 3 a 10 miembros en el anillo y que contiene de
15 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados de oxígeno, azufre, SO, SO₂ y nitrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,
- "alquilen(C₀-C₆)-" se refiere bien a un enlace covalente (-alquilenC₀-) o a un grupo alquilen que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono,

20 siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y el alquilo, alquilenilo, alquiniilo, alquilenilo, alquilenileno, alquiniileno estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, grupo alquilenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, grupo alquiniilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con -NR_cR_d o con de 1 a 3 átomos de halógeno, alquil(C₁-C₆)-S- lineal o ramificado, hidroxilo, oxo (o *N*-óxido cuando
25 sea apropiado), nitro, ciano, -C(O)-OR_c, -C(O)-R_c, -O-C(O)-R_d, -C(O)-NR_cR_d, -NR_c-C(O)-R_d, -NR_cR_d, polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o halógeno, entendiéndose que R_c y R_d independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

a sus enantiómeros y diastereoisómeros, y a sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R₁ representa un hidrógeno y R₂ un grupo -NH₂.

5 **3.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que A₁ representa un grupo CH.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que A₁ representa un átomo de nitrógeno.

10 **5.** Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que A₂ representa un átomo de nitrógeno.

6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que A₂ representa un grupo CH.

15 **7.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, en la que A₂ representa un grupo CH y A₁ representa un grupo CH.

8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W₃ representa un alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, -O-alquileo(C₀-C₆)-Cy₁, -O-alquileo(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alquileo(C₁-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alquileo(C₀-C₆)-Cy₁-O-alquileo(C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alquileo(C₀-C₆)-Cy₂,
20 -alquileo(C₁-C₆)-Cy₁, -alquilenilo(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilenilo(C₂-C₆)-Cy₁, -alquileo(C₁-C₆)-O-Cy₁, entendiéndose que los restos alquileo definidos anteriormente en la presente memoria pueden ser lineales o ramificados.

9. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W₃ representa un grupo Cy₁ seleccionado de: 1,3-benzodioxolilo, 1H-indolilo, fenilo, piridinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1-benzotiofenilo, 1-benzofuranilo,
25

3,4-dihidronaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición de la reivindicación 1.

10. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W₃ representa: (i) un grupo -NR_a-Cy₁, en el que Cy₁ representa un grupo seleccionado de: fenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición de la reivindicación 1; o (ii) un grupo -NR_a-alquilen(C₁-C₆)-Cy₁, en el que Cy₁ representa un grupo seleccionado de: fenilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, 1*H*-pirazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-oxazolilo, ciclohexilo, ciclopropilo y 1*H*-indolilo, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición de la reivindicación 1.

11. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W₃ representa un -fenileno-alquilen(C₀-C₆)-Cy₂.

12. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W₃ representa -O-alquilen(C₁-C₆)-Cy₁ o -NR_a-alquilen(C₁-C₆)-Cy₁, en la que Cy₁ es un grupo fenilo o piridinilo, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de metoxi, metilo o halógeno.

13. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12, en la que los grupos W₄ son como sigue: metilo; propan-2-ilo; prop-1-en-2-ilo; etenilo; ciano; etinilo; ciclopropilo; ciclopropiletinilo.

14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, en la que W₄ es un grupo metilo.

15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo siguiente:

- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-metoxibencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,

- 4-[2-metil-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridin-2-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-diclorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-(2-metilbencil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopirimidin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

16. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-diclorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

17. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

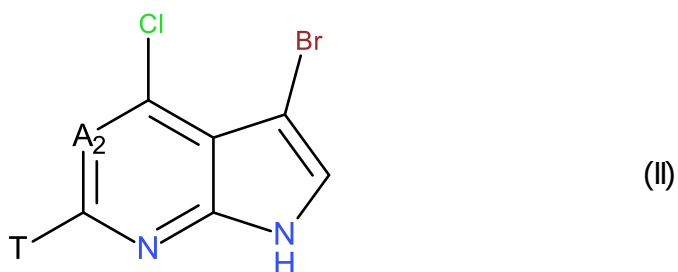
18. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

19. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

20. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

21. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopirimidin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

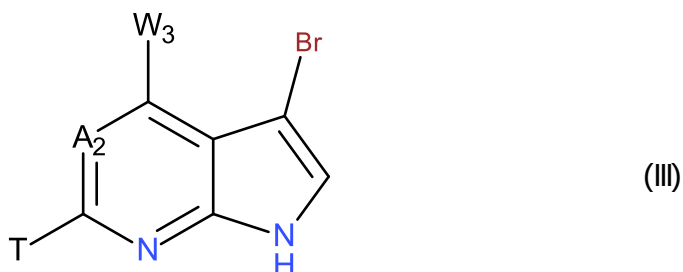
5 **22.** Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



10 en la que T representa un átomo de halógeno, un grupo metano-sulfanilo, un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y A₂ es como se define en la fórmula (I),

compuesto que se somete a una sustitución nucleofílica en presencia de un derivado de alcohol o amina apropiado, o se somete a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,

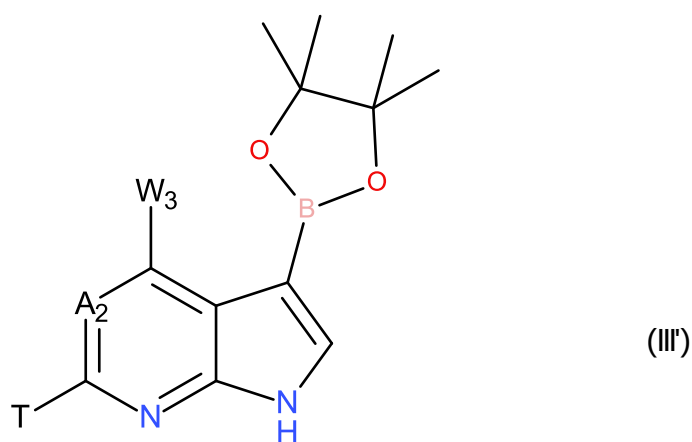
15 para rendir el compuesto de fórmula (III):



en la que T es como se ha definido previamente, A₂ y W₃ son como se definen en la fórmula (I),

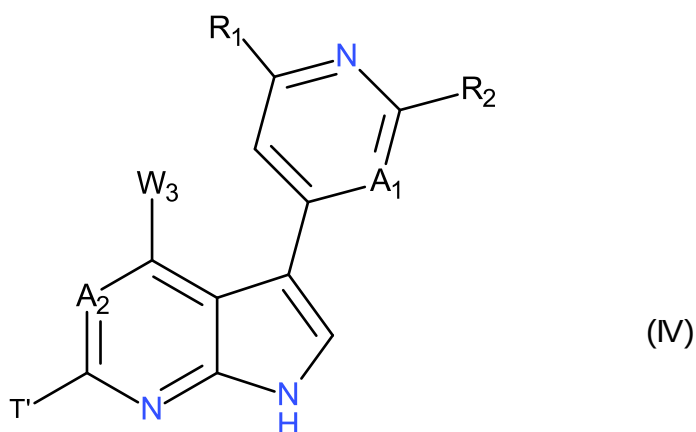
compuesto de fórmula (III) que bien:

- (i) se convierte en su derivado metanosulfonilo cuando T representa un grupo metanosulfanilo, después se hace reaccionar con NaCN y se somete además a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,
- (ii) o se somete directamente a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,
- (iii) o se somete a acoplamiento con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para rendir:



compuesto de fórmula (III') que se hace reaccionar además con el haluro apropiado,

para rendir el compuesto de fórmula (IV):



en la que T' representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y A₁, A₂, R₁, R₂ y W₃ son como se definen en la

fórmula (I),

compuesto de fórmula (IV):

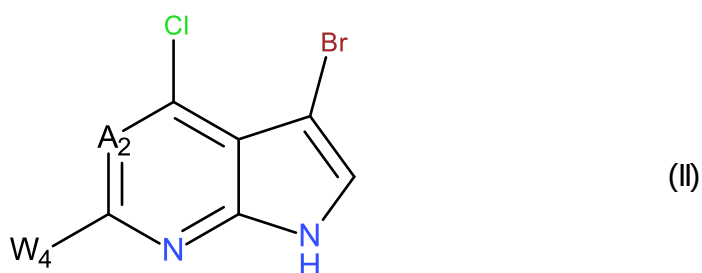
- que puede someterse a acoplamiento con un derivado alquinil (o alquenil) ácido borónico apropiado o sal de derivado de alquinil (o alquenil) (trifluoro)borato, cuando T' representa un átomo de halógeno,

para rendir los compuestos de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

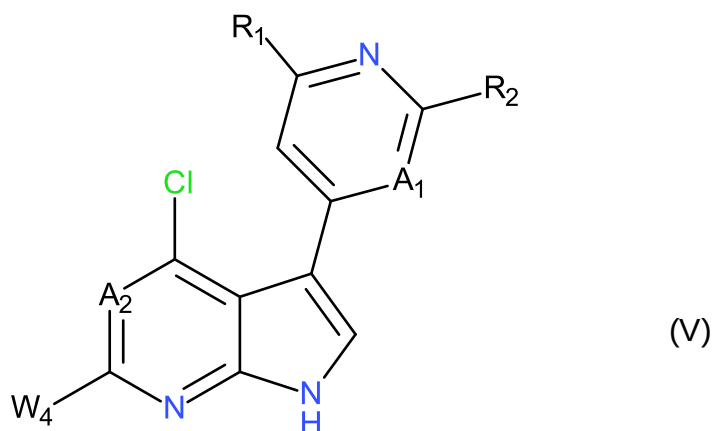
23. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



en la que W₄ y A₂ son como se definen en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II) que se somete a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,

para rendir el compuesto de fórmula (V):



en la que A₁, A₂, R₁, R₂, y W₄ son como se definen en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (V) que bien se somete a una sustitución nucleofílica, o se somete a una reacción de acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado, o se somete a un acoplamiento con un compuesto de fórmula $\equiv\text{R}_3$, en la que R₃ representa un hidrógeno o Cy₁,

para rendir los compuestos de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

24. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

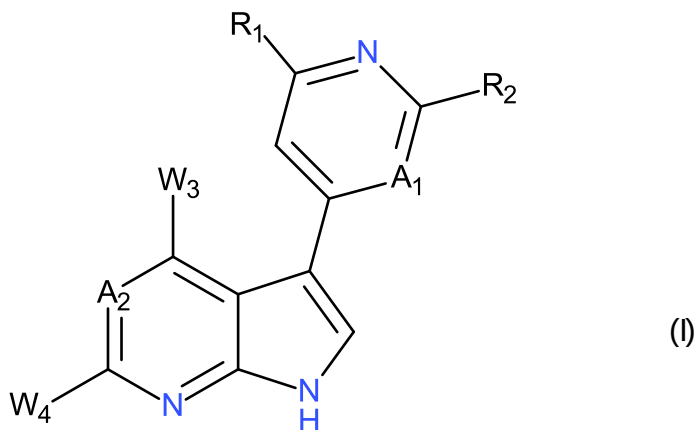
25. Combinación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 con un agente anticanceroso seleccionado de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, anti-metabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de quinasa, inhibidores de rutas de señalización, inhibidores de fosfatasa, inductores de la apoptosis y anticuerpos.

5

26. Composición farmacéutica que comprende una combinación según la reivindicación 33 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES (VERSIÓN MODIFICADA)

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- ♦ R₁ y R₂, cada uno independientemente del otro, representan un átomo de hidrógeno,
5 un átomo de halógeno, -NR₅R₅' o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ W₃ representa un alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, -O-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁,
-O-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_aR_b, -NR_a-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁,
-NR_a-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂,
-NR_a-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-O-alquilen(C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁,
10 -Cy₁-alquilen(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alquilen(C₀-C₆)-Cy₂, -alquilen(C₁-C₆)-Cy₁,
-alquilen(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilen(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilen(C₁-C₆)-O-Cy₁,
entendiéndose que los restos alquilen definidos anteriormente en la presente
memoria pueden ser lineales o ramificados,
- ♦ W₄ representa un grupo ciano, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal
15 o ramificado, un grupo alquilen(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo
alquilen(C₂-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo
cicloalquilo,
- ♦ R₅ y R₅', cada uno independientemente de los otros, representa un átomo de
hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ R_a y R_b, cada uno independientemente del otro, representan un átomo de hidrógeno
20 o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

- ♦ A_1 y A_2 , cada uno independientemente del otro, representan CH o un átomo de nitrógeno,
- ♦ Cy_1 , Cy_2 y Cy_3 , independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo,

5 en la que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
- 10 - "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico que contiene de 3 a 11 miembros en el anillo, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo condensado o espiro no aromático mono o bicíclico compuesto por de 3 a 10 miembros en el anillo y que contiene de
15 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados de oxígeno, azufre, SO, SO₂ y nitrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,
- "alquilen(C₀-C₆)-" se refiere bien a un enlace covalente (-alquilenC₀-) o a un grupo alquilen que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono,

20 siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilen, alquenilen, alquinilen estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con -NR_cR_d o con de 1 a 3 átomos de halógeno, alquil(C₁-C₆)-S- lineal o ramificado, hidrox, oxo (o *N*-óxido cuando
25 sea apropiado), nitro, ciano, -C(O)-OR_c, -C(O)-R_c, -O-C(O)-R_d, -C(O)-NR_cR_d, -NR_c-C(O)-R_d, -NR_cR_d, polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o halógeno, entendiéndose que R_c y R_d independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

a sus enantiómeros y diastereoisómeros, y a sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R₁ representa un hidrógeno y R₂ un grupo -NH₂.

5 **3.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que A₁ representa un grupo CH.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que A₁ representa un átomo de nitrógeno.

10 **5.** Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que A₂ representa un átomo de nitrógeno.

6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que A₂ representa un grupo CH.

15 **7.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, en la que A₂ representa un grupo CH y A₁ representa un grupo CH.

8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W₃ representa un alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, -O-alquileo(C₀-C₆)-Cy₁, -O-alquileo(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alquileo(C₁-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alquileo(C₀-C₆)-Cy₁-O-alquileo(C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alquileo(C₀-C₆)-Cy₂,
20 -alquileo(C₁-C₆)-Cy₁, -alquilenilo(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilenilo(C₂-C₆)-Cy₁, -alquileo(C₁-C₆)-O-Cy₁, entendiéndose que los restos alquileo definidos anteriormente en la presente memoria pueden ser lineales o ramificados.

9. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W₃ representa un grupo Cy₁ seleccionado de: 1,3-benzodioxolilo, 1H-indolilo, fenilo, piridinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1-benzotiofenilo, 1-benzofuranilo,
25

3,4-dihidronaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición de la reivindicación 1.

10. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W_3 representa: (i) un grupo $-NR_a-Cy_1$, en el que Cy_1 representa un grupo seleccionado de: fenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición de la reivindicación 1; o (ii) un grupo $-NR_a$ -alquilenos(C_1-C_6)- Cy_1 , en el que Cy_1 representa un grupo seleccionado de: fenilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, 1*H*-pirazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-oxazolilo, ciclohexilo, ciclopropilo y 1*H*-indolilo, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición de la reivindicación 1.

11. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W_3 representa un -fenileno-alquilenos(C_0-C_6)- Cy_2 .

12. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W_3 representa -O-alquilenos(C_1-C_6)- Cy_1 o $-NR_a$ -alquilenos(C_1-C_6)- Cy_1 , en la que Cy_1 es un grupo fenilo o piridinilo, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de metoxi, metilo o halógeno.

13. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12, en la que los grupos W_4 son como sigue: metilo; propan-2-ilo; prop-1-en-2-ilo; etenilo; ciano; etinilo; ciclopropilo; ciclopropiletinilo.

14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, en la que W_4 es un grupo metilo.

15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo siguiente:

- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-metoxibencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,

- 4-[2-metil-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridin-2-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-diclorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-(2-metilbencil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopirimidin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

16. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-diclorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

17. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

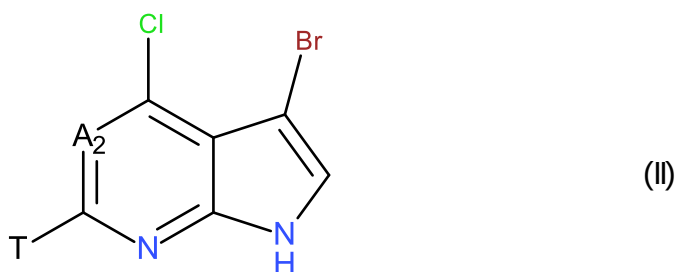
18. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

19. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

20. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

21. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopirimidin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

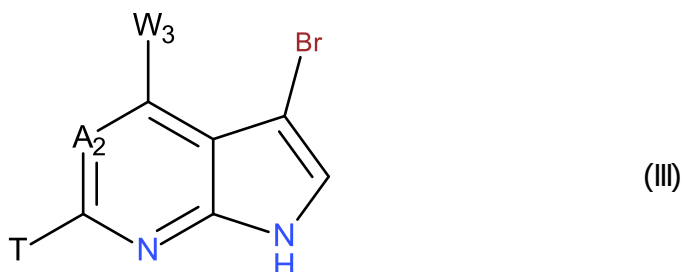
5 **22.** Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



10 en la que T representa un átomo de halógeno, un grupo metano-sulfanilo, un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y A₂ es como se define en la fórmula (I),

compuesto que se somete a una sustitución nucleofílica en presencia de un derivado de alcohol o amina apropiado, o se somete a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,

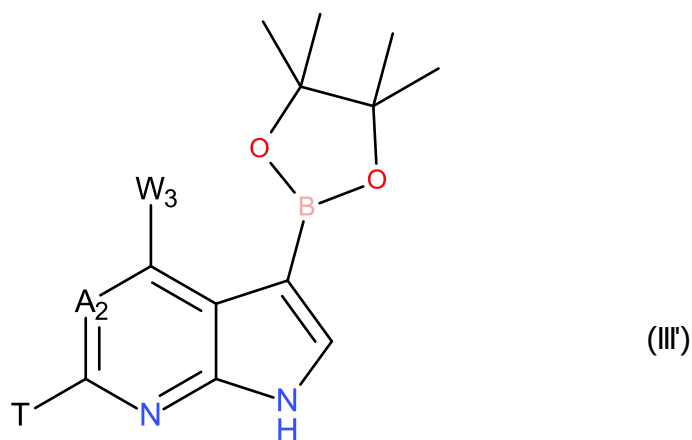
15 para rendir el compuesto de fórmula (III):



en la que T es como se ha definido previamente, A₂ y W₃ son como se definen en la fórmula (I),

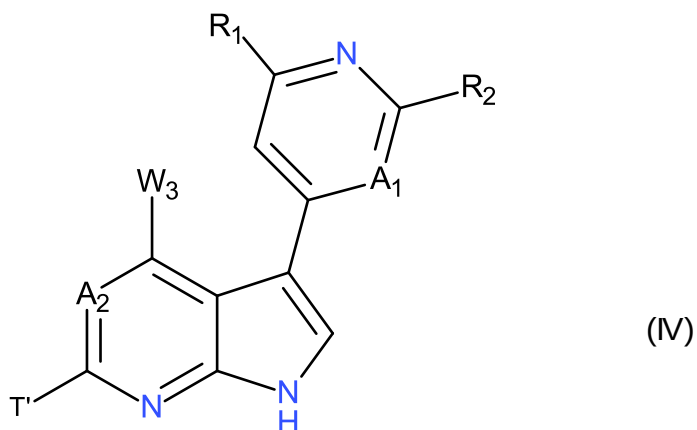
compuesto de fórmula (III) que bien:

- (i) se convierte en su derivado metanosulfonilo cuando T representa un grupo metanosulfanilo, después se hace reaccionar con NaCN y se somete además a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,
- (ii) o se somete directamente a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,
- (iii) o se somete a acoplamiento con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para rendir:



compuesto de fórmula (III') que se hace reaccionar además con el haluro apropiado,

para rendir el compuesto de fórmula (IV):



en la que T' representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y A₁, A₂, R₁, R₂ y W₃ son como se definen en la

fórmula (I),

compuesto de fórmula (IV):

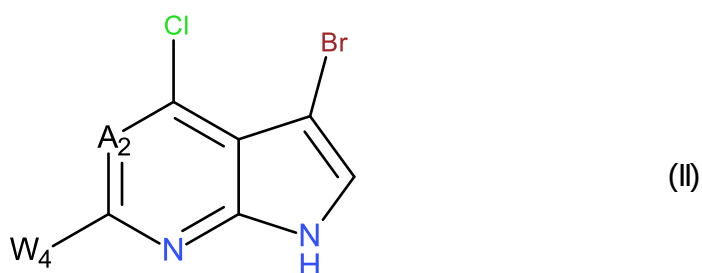
- que puede someterse a acoplamiento con un derivado alquinil (o alquenil) ácido borónico apropiado o sal de derivado de alquinil (o alquenil) (trifluoro)borato, cuando T' representa un átomo de halógeno,

para rendir los compuestos de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

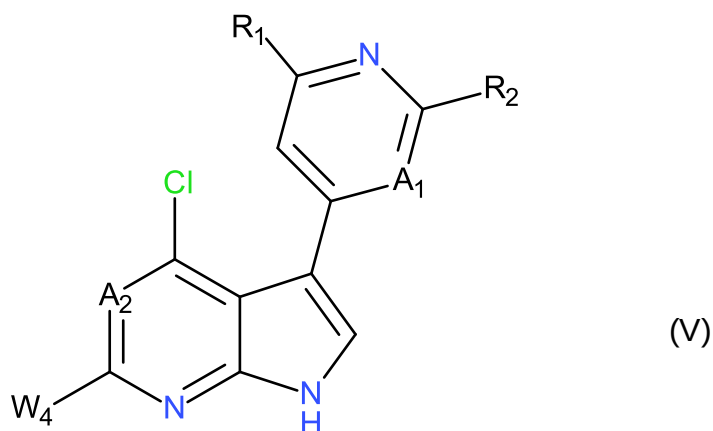
23. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



en la que W₄ y A₂ son como se definen en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II) que se somete a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,

para rendir el compuesto de fórmula (V):



en la que A₁, A₂, R₁, R₂, y W₄ son como se definen en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (V) que bien se somete a una sustitución nucleofílica, o se somete a una reacción de acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado, o se somete a un acoplamiento con un compuesto de fórmula $\equiv\text{R}_3$, en la que R₃ representa un hidrógeno o Cy₁,

para rendir los compuestos de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

24. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

~~25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24 para uso en el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos o trastornos metabólicos.~~

~~26. Composición farmacéutica según la reivindicación 25, en la que el cáncer se selecciona de leucemia megacarioblástica aguda (AMKL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer de ovario, cáncer pancreático, tumores estromales gastrointestinales (GIST), osteosarcoma (OS), carcinoma colorrectal (CRC), neuroblastoma y glioblastoma.~~

~~27. Composición farmacéutica según la reivindicación 25, en la que los trastornos neurodegenerativos se seleccionan de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington, síndrome de Down, retraso mental y defectos motores.~~

~~28. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 24 en la fabricación de un medicamento pretendido para el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos o trastornos metabólicos.~~

~~29. Uso según la reivindicación 28, en la que el cáncer se selecciona de leucemia megacarioblástica aguda (AMKL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer de ovario, cáncer pancreático, tumores estromales gastrointestinales (GIST), osteosarcoma (OS), carcinoma colorrectal (CRC), neuroblastoma y glioblastoma.~~

~~30. Uso según la reivindicación 28, en el que los trastornos neurodegenerativos se seleccionan de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington, síndrome de Down, retraso mental y defectos motores.~~

~~31. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos o trastornos metabólicos.~~

~~32. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, en la fabricación~~

~~de un medicamento pretendido para el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos o trastornos metabólicos.~~

33.25. Combinación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 con un agente anticanceroso seleccionado de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, anti-metabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de quinasa, inhibidores de rutas de señalización, inhibidores de fosfatasa, inductores de la apoptosis y anticuerpos.

34.26. Composición farmacéutica que comprende una combinación según la reivindicación 33 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

~~35. Combinación según la reivindicación 33 para uso en el tratamiento del cáncer.~~

~~36. Uso de una combinación según la reivindicación 33 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.~~

~~37. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para uso en el tratamiento del cáncer que requiere radioterapia.~~