



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 342**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09716067 .5**
96 Fecha de presentación : **16.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2247595**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2010**

54 Título: **Pirrolopirazinas como inhibidores de quinasas.**

30 Prioridad: **25.02.2008 US 31035 P**
22.01.2009 US 146528 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
124 Grenzacherstrasse
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Du Bois, Daisy, Joe;**
Elworthy, Todd, Richard;
Hendricks, Robert, Than;
Hermann, Johannes, Cornelius;
Kondru, Rama, K.;
Lou, Yan;
Owens, Timothy, D.;
Park, Jaehyeon;
Smith, David, Bernard;
Soth, Michael y
Yee, Calvin, Wesley

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 367 342 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

Pirrolopirazinas como inhibidores de quinasas

5 La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados de pirrolopirazina que son inhibidores de la JAK y de la SYK, inhiben selectivamente la JAK3 y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

10 Las proteína-quinasa constituyen uno de los grupos más amplios de enzimas humanas que regulan muchos procesos de señalización, que consisten en insertar restos fosfato en las proteínas; en particular, las tirosina-quinasa fosforilan proteínas sobre el resto alcohol de la tirosina. El grupo de las tirosina-quinasa incluyen componentes que controlan el crecimiento, la migración y la diferenciación celulares. Una actividad anómala de la quinasa puede provocar un gran número de enfermedades humanas, incluidos el cáncer, las enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Dado que las proteína-quinasa son reguladores clave de la señalización celular, constituyen un medio para modular la función celular con inhibidores de molécula pequeña de la actividad de las quinasa y, por ello, se toman como dianas del diseño farmacológico. Además, del tratamiento de procesos patológicos mediados por quinasa, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad de las quinasa son también útiles para investigar los procesos de señalización celular y para la identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

20 Los azoindoles y su utilización para el tratamiento de estados patológicos susceptibles de modularse por inhibición de las proteína-quinasa se han descrito en el documento WO 03/000688 A1.

25 Las JAK (quinasa de Janus) forman un grupo de proteína-tirosina-quinasa citoplasmáticas que incluye a las JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las JAK está asociada con preferencia con la porción intracitoplasmática de receptores de citoquina discretos (Annu. Rev. Immunol. 16, pp. 293–322, 1998). Las JAK se activan después de la unión al ligando e inician la señalización fosforilando los receptores de citoquina que, de por sí, están desprovisto de actividad intrínseca de quinasa. Esta fosforilación crea sitios de anclaje den los receptores para otras moléculas conocidas como proteínas STAT (transductores de señales y activadores de transcripción) y las JAK fosforiladas se unen a varias proteínas STAT. Las proteínas STAT o STATs, son proteínas de unión del DNA activadas por la fosforilación de los restos tirosina, que funcionan no solo como moléculas de señalización sino también como factores de transcripción uniéndose finalmente a secuencias de DNA específicas que están presentes en los promotores de los genes de respuesta de las citoquinas (Leonard y col., J. Allergy Clin. Immunol. 105, 877-888, 2000).

35 La señalización JAK/STAT participa en la mediación de muchas respuestas inmunes anómalas, como son las alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como el rechazo de trasplante (injerto ajeno), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en tumores malignos sólidos y hematológicos, por ejemplo en la leucemia y los linfomas.

40 Por tanto, las JAK y las STAT son componentes de múltiples mecanismos de transducción de señales potencialmente entrelazados (Oncogene 19, pp. 5662–5679, 2000), lo cual indica la dificultad de enfocar específicamente un elemento del mecanismo JAK-STAT sin interferir en otros mecanismos de transducción de señales.

45 Las quinasa JAK, incluida la JAK3, se expresan en abundancia en las células leucémicas primarias de niños que sufren leucemia linfoblástica aguda, la forma más frecuente de cáncer en la infancia y los estudios han establecido una correlación entre la activación de las STAT en ciertas células y las señales que regulan la apoptosis (Demoulin y col., Mol. Cell. Biol. 16, 4710-6, 1996; Jurlander y col., Blood. 89, 4146-52, 1997; Kaneko y col., Clin. Exp. Immun. 109, 185-193, 1997; y Nakamura y col., J. Biol. Chem. 271, 19483-8, 1996). Se sabe además que son importantes para la diferenciación, funcionamiento y supervivencia de los linfocitos. La JAK3 en especial desempeña un papel esencial en el funcionamiento de los linfocitos, macrófagos y mastocitos. Dada la importancia de esta quinasa JAK, los compuestos que modulan el mecanismo JAK, incluidos los que son selectivos de la JAK3, pueden ser útiles para tratar enfermedades y estados patológicos en los que intervienen los linfocitos, los macrófagos o los mastocitos (Kudlacz y col., Am. J. Transplant. 4, 51-57, 2004; Changelian, Science 302, 875-878, 2003). Los estados patológicos, en los que puede ser terapéuticamente útil tomar como diana el mecanismo JAK o la modulación de las quinasa JAK, en particular la JAK3, incluyen la leucemia, los linfomas, el rechazo de trasplantes (p.ej., rechazo del trasplante de islote de páncreas, aplicaciones de trasplante de médula ósea (p.ej. la enfermedad del injerto contra el hospedante), las enfermedades autoinmunes (p.ej., diabetes) y la inflamación (p.ej., el asma, las reacciones alérgicas). Los estados patológicos que pueden beneficiarse de la inhibición de la JAK3 se describen a continuación con mayor detalle.

60 Sin embargo, a diferencia de la expresión relativamente omnipresente de la JAK1, JAK2 y Tyk2, la JAK3 tiene una expresión más restringida y regulada. Mientras que algunas JAK (JAK1, JAK2, Tyk2) se emplean para un gran número de receptores de citoquinas, la JAK3 se emplea solamente para aquellas citoquinas que contienen un γ en su receptor. La JAK3 desempeña, pues, un papel en la señalización de citoquinas, cuyo receptor ha demostrado que utiliza la cadena gamma habitual; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. La JAK1 interacciona, entre otros, con los receptores de las citoquinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21, mientras que la JAK2 interacciona entre otros con los

receptores de la IL-9 y el TNF-alfa. Después de la unión de ciertas citoquinas con sus receptores (p.ej., IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) tiene lugar la oligomerización del receptor, formándose colas citoplasmáticas de quinasas JAK asociadas que se llevan a la proximidad y facilitan la transfosforilación de los restos tirosina de la quinasa JAK. Esta trans-fosforilación provoca la activación de la quinasa JAK.

5 Los estudios realizados con animales sugieren que la JAK3 no solo desempeña un rol crítico en la maduración de los linfocitos B y T, sino que también se requiere constitutivamente la presencia de la JAK3 para mantener las células T en funcionamiento. La modulación de la actividad inmune con este nuevo mecanismo puede ser útil para el tratamiento de los trastornos de proliferación de células T, por ejemplo el rechazo de trasplante y las enfermedades autoinmunes.

10 En particular, la JAK3 participa en un gran número de procesos biológicos. Por ejemplo, se ha constatado que la proliferación y supervivencia de mastocitos murinos inducida por la IL-4 y la IL-9 depende de la señalización de la JAK3 y la cadena gamma (Suzuki y col., *Blood* 96, 2172-2180, 2000). La JAK3 desempeña también un rol crucial en las después de desgranulación de mastocitos mediada por el receptor de la IgE (Malaviya y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257, 807-813, 1999) y se ha constatado que la inhibición de la quinasa JAK3 previene las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluida la anafilaxis (Malaviya y col., *J. Biol. Chem.* 274, 27028-27038, 1999). Se ha demostrado también que la inhibición de la JAK3 produce la supresión inmune del rechazo del injerto ajeno (Kirken, *Transpl. Proc.* 33, 3268-3270, 2001). Se ha constatado que las quinasas JAK3 participan en el mecanismo que interviene en los estadios tempranos y tardíos de la artritis reumatoide (Muller-Ladner y col., *J. Immunol.* 164, 3894-3901, 2000); esclerosis lateral amiotrófica congénita (Trieu y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 267, 22-25, 2000); leucemia (Sudbeck y col., *Clin. Cancer Res.* 5, 1569-1582, 1999); las micosis fungoides, una forma de linfoma de células T (Nielsen y col., *Prac. Natl. Acad. Sci. EMPLEA* 94, 6764-6769, 1997); y el crecimiento celular anormal (Yu y col., *J. Immunol.* 159, 5206-5210, 1997; Catlett-Falcone y col., *Immunity* 10, 105-115, 1999).

25 Los inhibidores de la JAK3 son agentes terapéuticos útiles como agentes inmunosupresores en trasplantes de órganos, trasplantes ajenos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes de tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras indicaciones en las que sería deseable la inmunosupresión.

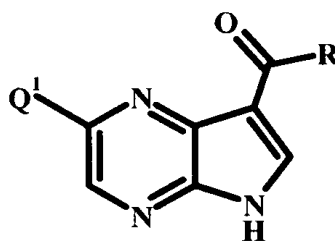
30 Se han publicado también estudios sobre la expresión no hematopoyética de la JAK3, aunque su significado funcional todavía no se ha clarificado (*J. Immunol.* 168, pp. 2475-2482, 2002). Dado que los trasplantes de médula ósea para la SCID son curativos (*Blood* 103, pp. 2009-2018, 2004), parece improbable que la JAK3 tenga funciones esenciales no redundantes en otros tejidos u órganos. Por tanto, a diferencia de otras dianas de los fármacos inmunosupresivos, llama mucho la atención la distribución restringida de la JAK. Los agentes que actúan sobre dianas moleculares con expresión limitada al sistema inmune podrían conducir a una relación óptima entre eficacia y toxicidad. Por consiguiente, tomar como diana la JAK podría ofrecer teóricamente la inmunosupresión allí donde se necesita (es decir, en las células que participan activamente en las respuestas inmunes), sin provocar efectos fuera de estas poblaciones celulares. Aunque ya se han descrito respuestas inmunes defectuosas en varias cepas STAT^{-/-} (*J. Investig. Med.* 44, pp. 304-311, 1996; *Curr. Opin. Cell. Biol.* 9, pp. 233-239, 1997), la distribución omnipresente de las STAT y el hecho de que estas moléculas carecen de actividad enzimática que pudiera tomarse como diana con los inhibidores de molécula pequeña han contribuido a descartarse su selección como dianas clave de la inmunosupresión.

45 La quinasa SYK (tirosina-quinasa del bazo) es una tirosina-quinasa sin receptor que es esencial para la activación de las células B mediante la señalización BCR. La SYK se activa después de unirse a una BCR fosforilada y, de este modo, inicia acontecimientos tempranos de señalización después de la activación por la BCR. Los ratones deficientes en SYK presenta un bloqueo temprano del desarrollo de las células B (Cheng y col., *Nature* 378, 303, 1995; Turner y col. *Nature* 378, 298, 1995). Por lo tanto, se ha propuesto la inhibición de la actividad enzimática de la SYK como tratamiento de la enfermedad autoinmune, a pesar de sus efectos en la producción de autoanticuerpos.

50 Además del rol de la SYK en la señalización BCR y la activación de las células B, desempeña también un papel clave en la desgranulación de mastocitos mediada por el FcεRI y en la activación de eosinófilos. La SYK interviene, pues, en los trastornos alérgicos, incluido el asma (véase la revisión de Wong y col., *Expert Opin. Investig. Drugs* 13, 743, 2004). La SYK se une a las cadenas gamma fosforiladas del FcεRI a través de sus dominios SH2 y es esencial para la señalización en sentido descendente (downstream) (Taylor y col., *Mol. Cell. Biol.* 15, 4149, 1995). Los mastocitos deficientes en SYK manifiestan una desgranulación defectuosa, secreción de ácido araquidónico y citoquinas (Costello y col., *Oncogene* 13, 2595, 1996). Esto se ha puesto también de manifiesto en agentes farmacológicos que inhiben la actividad de la SYK en los mastocitos (Yamamoto y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306, 1174, 2003). Por tratamiento con oligonucleótidos antisentido de la SYK se inhibe la infiltración inducida por antígeno de eosinófilos y neutrófilos en un modelo animal de asma (Stenton y col., *J. Immunol.* 169, 1028, 2002). Los eosinófilos deficientes en SYK presentan también una activación desequilibrada como respuesta a la estimulación del FcεR (Lach-Trifillieffe y col., *Blood* 96, 2506, 2000). Por lo tanto, los inhibidores de molécula pequeña de la SYK serán útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inducidas por alergia, incluido el asma.

- En vista de los números estados patológicos contemplados como beneficiarios del tratamiento que implica la modulación de los mecanismos de la JAK y/o de la SYK, resulta evidente enseguida que los nuevos compuestos, que modulan los mecanismos de la JAK y/o de la SYK y los métodos de uso de estos compuestos podrían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a un gran número de pacientes. Aquí se proporcionan nuevos derivados de pirrolopirazina para el uso en el tratamiento de estados patológicos, en los que se atacan los mecanismos de la JAK y/o de la SYK o se inhiben las quinasas JAK o SYK, en particular la JAK3 y que son terapéuticamente útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes.
- Los nuevos derivados de pirrolopirazina que se proporcionan aquí inhiben selectivamente la JAK3 y son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de la invención modulan los mecanismos de la JAK y/o de la SYK son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, los compuestos preferidos inhiben selectivamente la JAK3. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden inhibir la JAK3 y la SYK, los compuestos preferidos son selectivos de la JAK3 de las quinasas JAK y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Por otro lado, los compuestos de la invención pueden inhibir la JAK3 y JAK2, dichos compuestos preferidos son selectivos de la JAK3 de las quinasas JAK y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. De modo similar, los compuestos de la invención pueden inhibir la JAK3 y JAK1, los compuestos preferidos son selectivos de la JAK3 de las quinasas JAK y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Esta solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I



I

en la que:

R es R¹, R², R³ o R⁴;

R¹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1a};

R^{1a} es R^{1b} o R^{1c};

R^{1b} es halógeno, oxo, hidroxilo o -CN;

R^{1c} es -C(=O)O(R^{1f}), -C(=O)CH₂(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}) o -S(=O)-(R^{1f}), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, amido, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi o heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1d};

R^{1d} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R^{1e} es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{1f} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R² es N(R^{2a})₂;

cada R^{2a} es con independencia H o R^{2b};

cada R^{2b} es con independencia alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquileno, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{2c};

R^{2c} es R^{2d} o R^{2e};

R^{2d} es halógeno, oxo o hidroxilo;

R^{2e} es -N(R^{2g})₂, -C(=O)(R^{2g}), -C(=O)O(R^{2g}), -C(=O)N(R^{2g})₂, -N(R^{2g})C(=O)(R^{2g}), -S(=O)₂(R^{2g}), -S(O)₂N(R^{2g})₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{2f};

cada R^{2f} es con independencia H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆;

cada R^{2g} es con independencia H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

R³ es -C(=O)R^{3a};

R^{3a} es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo o N(R^{3b})₂;

cada R^{3b} es con independencia H o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es -O(R^{4a});

R^{4a} es H o R^{4b};

R^{4b} es alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{4c};

R^{4c} es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

Q¹ es fenilo sustituido por dos Q^{1a}, que juntos forman un sistema de anillo heterocíclico o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{1b} o Q^{1c};

Q^{1b} es halógeno, hidroxilo, oxo o -CN;

Q^{1c} es Q^{1d} o Q^{1e};

Q^{1d} es -O(Q^{1e}), -S(Q^{1e}), -S(=O)(Q^{1e}), -S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)N(Q^{1e})₂, -N(Q^{1e})S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)(Q^{1e}), -C(=O)O(Q^{1e}), -N(Q^{1e})₂; -N(Q^{1e})C(=O)(Q^{1e}), -N(Q^{1e})C(=O)O(Q^{1e}) o -N(Q^{1e})C(=O)N(Q^{1e})₂;

cada Q^{1e} es con independencia H o Q^{1e};

cada Q¹ es con independencia alquilo C₁₋₆, alqueno inferior, fenilo, bencilo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1f};

Q^{1f} es Q^{1g} o Q^{1h};

Q^{1g} es halógeno, hidroxilo, oxo, -C(=O)(Q^{1h}) o -N(Q^{1h})C(=O)(Q^{1h});

cada Q^{1h} es con independencia H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q¹ⁱ;

cada Q¹ⁱ es con independencia halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que "fenilo sustituido por dos Q^{1a} que juntos forman un sistema de anillo heterocíclico o heteroarilo" se emplea aquí para indicar que dos restos Q^{1a} del anillo fenilo se unen entre sí para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene de cuatro a ocho átomos y que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, resultando de ello un sistema de anillo bicíclico.

En una variante de la forma de ejecución anterior, R es R¹.

En una variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es alquilo C₁₋₆.

En una variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es tert-butilo.

En otra variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es tert-butilo, Q^{1a} es Q^{1c}, Q^{1c} es Q^{1e}, Q^{1e} es Q^{1e} y Q^{1e} es pirrolidina.

En otra variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es -CHC(CH₃)₃.

En otra variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es isobutilo.

En otra variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es isopropilo.

En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R¹ es cicloalquilo.

En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R¹ es heterocicloalquilo.

En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R¹ es bencilo.

En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R¹ es fenilo.

En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R es R².

En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R es R² y R² es NH(R^{2a}).

En una variante de la forma de ejecución anterior, R^{2a} es R^{2b}.

En una variante de la forma de ejecución anterior, R^{2b} es alquilo inferior.

En una variante de la forma de ejecución anterior, R^{2b} es isopropilo.

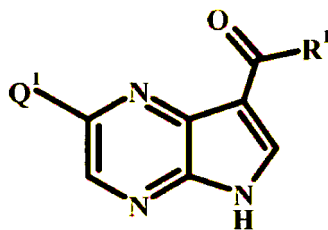
En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^{2b} es heterocicloalquilo.

En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^{2b} es cicloalquilo.

En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^{2b} es heterocicloalquil-alqueno.

En una variante de la forma de ejecución anterior, R^{2b} es pirrolidina.

- En una variante de la forma de ejecución anterior, R^{2b} es pirrolidinilo metileno.
- En una variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1a} es Q^{1c}.
- 5 En otra variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1a} es Q^{1c}, Q^{1c} es Q^{1e}, Q^{1e} es Q^{1e'} y Q^{1e'} es heterocicloalquilo.
- En otra variante adicional de la forma de ejecución anterior, Q es Q¹, Q^{1a} es Q^{1c}, Q^{1c} es Q^{1e}, Q^{1e} es Q^{1e'}, Q^{1e'} es pirrolidina.
- 10 En otra variante adicional de la forma de ejecución anterior, Q es Q¹, Q^{1a} es Q^{1c}, Q^{1c} es Q^{1d}, Q^{1d} es -O(Q^{1e}), Q^{1e} es Q^{1e'} y Q^{1e'} es alquilo inferior.
- En otra variante adicional de la forma de ejecución anterior, Q es Q¹, Q^{1a} es Q^{1c}, Q^{1c} es Q^{1d}, Q^{1d} es -O(Q^{1e}), Q^{1e} es Q^{1e'}, Q^{1e'} es metilo.
- 15 En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, Q^{1a} es Q^{1b}.
- En una variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1b} es halógeno.
- 20 En otra variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1b} es hidroxilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, Q^{1a} es Q^{1c}.
- 25 En una variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1c} es Q^{1d}, Q^{1d} es -O(Q^{1e}), Q^{1e} es Q^{1e'} y Q^{1e'} es alquilo inferior, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1f}.
- En una variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1e'} es metilo opcionalmente sustituido por uno o más Q^{1f}.
- 30 En otra variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1f} es Q^{1h} y Q^{1h} es heterocicloalquilo.
- En una variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1h} es morfolina.
- 35 En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, Q^{1a} es Q^{1c}, Q^{1c} es Q^{1e}, Q^{1e} es Q^{1e'} y Q^{1e'} es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1f}.
- En una variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1e'} es pirrolidina, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1f}.
- En otra variante de la forma de ejecución anterior, Q^{1e'} es piperazina, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1f}.
- 40 En otra variante adicional de la forma de ejecución anterior, Q^{1e'} es piperidina, opcionalmente sustituida por uno o más Q^{1f}.
- En otra variante adicional de la forma de ejecución anterior, Q^{1e'} es morfolina, opcionalmente sustituida por uno o más Q^{1f}.
- 45 En otra variante adicional de la forma de ejecución anterior, Q^{1e'} es pirrolidinona, opcionalmente sustituida por uno o más Q^{1f}.
- 50 En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, Q^{1a} es Q^{1c}, Q^{1c} es Q^{1d}, Q^{1d} es -C(=O)(Q^{1e}), Q^{1e} es Q^{1e'} y Q^{1e'} es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{1f}.
- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, los compuestos en cuestión se ajustan más específicamente a la fórmula II:



II

en la que R¹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1a};

5 R^{1a} es R^{1b} o R^{1c};

R^{1b} es halógeno, oxo, hidroxilo o -CN;

10 R^{1c} es -C(=O)O(R^{1f}), -C(=O)CH₂(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}) o -S(=O)(R^{1f}), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, amido, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1d};

R^{1d} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

15 R^{1e} es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{1f} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

Q¹ tiene el significado aquí definido.

20

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R¹ es alquilo C₁₋₆, con preferencia tert-butilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la II, Q¹ es dihidrobenzodioxinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzoxazinilo, indolilo, dihidrobenzotiazinilo, quinolinilo o indazolilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1b} o Q^{1c} que tienen los significados aquí definidos.

25

Con preferencia Q¹ es indolilo, dihidrobenzoxazinilo o benzoxazinona, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1b} o Q^{1c} que tienen los significados aquí definidos.

30 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre el grupo formado por:

1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-3-metil-butan-1-ona;

1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona;

35 2,2-dimetil-1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

1-[2-(1H-indol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

1-[2-(1H-indol-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

1-[2-(1H-indol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

40 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

2,2-dimetil-1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

45 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2,4-trimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-4-etil-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-bencil-6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

1-{2-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-6-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona;

2,2-dimetil-1-[2-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-6-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

50 4-amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida;

2,2-dimetil-1-[2-(1-piperidin-4-il-1H-indol-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

2,2-dimetil-6-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

7-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4-piridin-2-ilmetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

55 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-metanosulfonamida;
 N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida;
- 5 1-[2-(4-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 N-(4-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-ilsulfamoil}-fenil)-acetamida;
 N-(4-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-sulfonil}-fenil)-acetamida;
- 10 4-amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida;
 1-{2-[4-(4-amino-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
 4-cloro-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida;
 N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-4-fluorbencenosulfonamida;
 N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-4-metoxibencenosulfonamida;
- 15 {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-3-sulfónico;
 {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido piridina-3-sulfónico;
 {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 6-amino-piridina-3-sulfónico;
 (1-metil-ciclohexil)-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 2,2-dimetil-1-(2-quinolin-5-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
- 20 1-[2-(1H-indazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(1H-indazol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-(2-quinolin-6-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(3-metil-1H-indazol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 25 2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-{2-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona};
 2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-5-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 30 2,2-dimetil-1-[2-(3-piperidin-4-il-1H-indol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 [2-(1H-indol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 4-amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida;
- y
- 35 4-amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida.
- En un aspecto, la solicitud se refiere a un método para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.
- 40 En una variante del método anterior, el método anterior consiste, además, en administrar un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresivo, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes o un agente para tratar los trastornos de inmunodeficiencia.
- 45 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I, en la que R es R¹.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir un trastorno proliferativo de las células T, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.
- 50 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir un trastorno proliferativo de las células T, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I, en la que R es R².
- 55 En una variante del método anterior, el trastorno proliferativo es un cáncer.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo de las células B, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.
- 60 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un trastorno inmune, incluidos el lupus, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la psoriasis, la diabetes de tipo I, las complicaciones de trasplantes de órganos, trasplantes ajenos, la diabetes, el cáncer, el asma, la dermatitis atópica, los trastornos autoinmunes de tiroides, la colitis úlcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Alzheimer y la leucemia, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.
- 65

En un aspecto, la solicitud proporciona un método para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, incluido el rechazo agudo de injerto propio o ajeno, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

- 5 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, incluido el rechazo agudo de injerto propio o ajeno, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite el compuesto de la fórmula I.

- 10 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de la JAK3, que consiste en administrar el compuesto de la fórmula I, dicho compuesto presenta un valor IC_{50} de 50 micromolar o menos, en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.

- 15 En una variante del método anterior, el compuesto presenta un valor IC_{50} de 100 nanomolar o menos, en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.

En una variante del método anterior, el compuesto presenta un valor IC_{50} de 10 nanomolar o menos, en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.

- 20 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de la SYK, que consiste en administrar el compuesto de la fórmula I, dicho compuesto presenta un valor IC_{50} de 50 micromolar o menos, en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la SYK.

- 25 En una variante del método anterior, el compuesto presenta un valor IC_{50} de 100 nanomolar o menos, en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la SYK.

En una variante del método anterior, el compuesto presenta un valor IC_{50} de 10 nanomolar o menos, en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la SYK.

- 30 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite un compuesto antiinflamatorio en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

- 35 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un trastorno inflamatorio que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto de la fórmula I.

En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inmune que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite un compuesto inmunosupresor en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

- 40 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un trastorno inmune que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inmunosupresor en combinación con el compuesto de la fórmula I.

- 45 La solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula I mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 50 La solicitud proporciona la composición anterior, que contiene además un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar los trastornos de inmunodeficiencia.

- 55 En un aspecto, la solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I o II para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio.

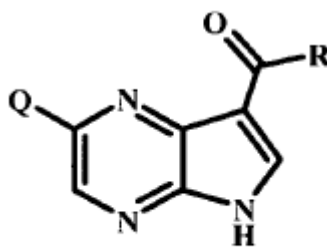
En un aspecto, la solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio.

- 60 En un aspecto, la solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I o II para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno autoinmune.

En un aspecto, la solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno autoinmune.

- 65 En un aspecto, la solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I, II o III para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.

La solicitud se refiere a un compuesto de la fórmula III



III

5 en la que:

R es R¹, R², R³ o R⁴;

R¹ es alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1a};

10 R^{1a} es R^{1b} o R^{1c};

R^{1b} es halógeno, oxo, hidroxilo o -CN;

R^{1c} es -C(=O)O(R^{1f}), -C(=O)CH₂(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}) o -S(=O)(R^{1f}), alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, amido, haloalcoxi inferior, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi o heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1d};

15 R^{1d} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalcoxi inferior;

R^{1e} es H, alquilo inferior, alcoxi inferior, -CN, haloalcoxi inferior, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{1f} es H, alquilo inferior, haloalcoxi inferior, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R² es N(R^{2a})₂;

20 cada R^{2a} es con independencia H o R^{2b};

cada R^{2b} es con independencia alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquileno, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{2c};

R^{2c} es R^{2d} o R^{2e};

R^{2d} es halógeno, oxo o hidroxilo;

25 R^{2e} es -N(R^{2g})₂, -C(=O)(R^{2g}), -C(=O)O(R^{2g}), -C(=O)N(R^{2g})₂, -N(R^{2g})C(=O)(R^{2g}), -S(=O)₂(R^{2g}), -S(O)₂N(R^{2g})₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{2f};

cada R^{2f} es con independencia H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior;

cada R^{2g} es con independencia H, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior o fenilo;

30 R³ es -C(=O)R^{3a};

R^{3a} es alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo o N(R^{3b})₂;

cada R^{3b} es con independencia H o alquilo inferior;

R⁴ es -O(R^{4a});

R^{4a} es H o R^{4b};

35 R^{4b} es alquilo inferior, fenilo, bencilo, haloalcoxi inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{4c};

R^{4c} es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalcoxi inferior o alcoxi inferior;

Q es Q¹, Q², Q³ o Q⁴;

Q¹ es fenilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1a};

40 Q^{1a} es Q^{1b} o Q^{1c};

Q^{1b} es halógeno, hidroxilo, -CN, -S(Q^{1e}), -S(O)₂(Q^{1e}) o -S(=O)(Q^{1e});

Q^{1c} es Q^{1d} o Q^{1e};

o dos Q^{1a} juntos forman un sistema de anillo bicíclico, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{1b} o Q^{1c};

45 Q^{1d} es -O(Q^{1e}), -S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)N(Q^{1e})₂, -S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)(Q^{1e}), -C(=O)O(Q^{1e}), -N(Q^{1e})₂; -N(Q^{1e})-C(=O)(Q^{1e}), -N(Q^{1e})C(=O)O(Q^{1e}) o -N(Q^{1e})C(=O)N(Q^{1e})₂;

cada Q^{1e} es con independencia H o Q^{1e};

cada Q^{1e} es con independencia alquilo inferior, fenilo, bencilo, haloalcoxi inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1f};

Q^{1f} es Q^{1g} o Q^{1h};

50 Q^{1g} es halógeno, hidroxilo, oxo o -C(=O)(Q^{1h});

Q^{1h} es alquilo inferior, haloalcoxi inferior, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q¹ⁱ;

Q¹ⁱ es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalcoxi inferior o alcoxi inferior;

Q² es cicloalquilo, cicloalquileno, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a};

55 Q^{2a} es Q^{2b} o Q^{2c};

- Q^{2b} es halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, -SCH₃, -S(O)₂CH₃ o -S(=O)CH₃;
 Q^{2c} es Q^{2d} o Q^{2e} ;
 o dos Q^{2a} juntos forman un sistema de anillo bicíclico, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2b} o Q^{2c} ;
 Q^{2d} es -O(Q^{2e}), -S(=O)₂(Q^{2e}), -C(=O)N(Q^{2e})₂, -S(O)₂(Q^{2e}), -C(=O)(Q^{2e}), -C(=O)O(Q^{2e}), -N(Q^{2e})₂; -N(Q^{2e})C(=O)-
 5 (Q^{2e}), -N(Q^{2e})C(=O)O(Q^{2e}) o -N(Q^{2e})C(=C)N(Q^{2e})₂;
 cada Q^{2e} es con independencia H o Q^{2e} ;
 cada Q^{2e} es con independencia alquilo inferior, fenilo, bencilo, haloalcoxi inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo
 o heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{2f} ;
 Q^{2f} es Q^{2g} o Q^{2h} ;
 10 Q^{2g} es halógeno, hidroxilo, oxo o -C(=O)(Q^{2h});
 Q^{2h} es alquilo inferior, haloalcoxi inferior, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o
 heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{2i} ;
 Q^{2i} es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalcoxi inferior o alcoxi inferior;
 Q^3 es -O- Q^{3a} , -S- Q^{3a} , -C(=O)(Q^{3a}), -S(=O)(Q^{3a}), -S(-O)₂(Q^{3a}), -N(Q^{3a})₂, -NHC(=O)(Q^{3a}), -C(=O)N(Q^{3a})₂ o
 15 -NHC(=O)N(Q^{3a})₂;
 cada Q^{3a} es con independencia Q^{3b} o Q^{3c} ;
 Q^{3b} es H;
 Q^{3c} es alquilo inferior, haloalcoxi inferior, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente
 sustituidos por uno o más Q^{3d} ;
 20 Q^{3d} es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalcoxi inferior;
 Q^4 es Q^{4a} o Q^{4b} ;
 Q^{4a} es H o halógeno; y
 Q^{4b} es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o haloalcoxi inferior;
 con la condición de que si R es R^4 , R^4 es -O(R^{4a}), R^{4a} es H y Q^4 es Q^{4a} , entonces Q^4 no sea H;
 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los artículos “un” o “una” referidos a una entidad se emplean aquí para indicar una o más entidades; por ejemplo, un
 compuesto indica uno o más compuestos, pero por lo menos un compuesto. Por tanto los términos “uno” (o “una”),
 30 “uno o más” y “por lo menos uno” pueden utilizarse indistintamente.

La frase “tiene el significado definido anteriormente” indica la definición más amplia de cada grupo que se indica en
 el resumen de la invención o en la reivindicación más amplia. En todas las demás formas de ejecución que se
 presentan a continuación, los sustituyentes, que pueden estar presentes y no se definen explícitamente, conservan
 35 la definición más amplia indicada en el resumen de la invención.

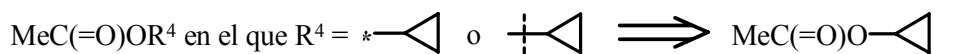
Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitoria, ya sea en el cuerpo de la reivindicación,
 los términos “comprende(n)” y “comprender” deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es
 decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases “tienen por lo menos” o “incluyen por lo
 40 menos”. Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término “comprender” significa que el proceso incluye
 por lo menos los pasos mencionados, pero puede incluir otros pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto
 de un compuesto o composición, el término “comprender” significa que el compuesto o composición incluye por lo
 menos las características o componentes mencionados, pero puede incluir también otras características o
 componentes adicionales.
 45

Tal como se emplea aquí, a menos que se indique explícitamente otra cosa, la conjunción “o” se emplea en el
 sentido “inclusivo” de “y/o” y no en el sentido “exclusivo” de “el uno, o el otro”.

El término “con independencia” se emplea aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier caso, con
 independencia de la presencia o la ausencia de otra variable que tenga el mismo significado o un significado distinto
 dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto, en el que R” aparece dos veces y se define como “con
 independencia carbono o nitrógeno”, los dos R” pueden ser carbonos, los dos R” pueden ser nitrógenos, o un R”
 puede ser carbono y el otro nitrógeno.
 50

Si cualquier variable (p.ej. R, R’ o Q) aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que represente y
 describa a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es
 independiente de su definición en las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables
 solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.
 55

Los símbolos “*” en el extremo de un enlace o “-----” trazados a través de un enlace indican en cada caso el punto de
 unión de un grupo funcional o otro resto químico al resto de la molécula, de la que forma parte. Por ejemplo:
 60



Un enlace trazado hacia el interior de un sistema cíclico (a diferencia del conectado a un vértice concreto) indica que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos adecuados de dicho anillo.

5 Los términos “opcional” u “opcionalmente” aquí empleados indican que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no de forma forzosa y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo “opcionalmente sustituido” indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

10 La frase “fenilo sustituido por dos Q^{1a} que juntos forman un sistema de anillo heterocíclico o heteroarilo” se emplea aquí para indicar que los dos restos Q^{1a} del anillo fenilo se unen para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene de cuatro a ocho átomos y que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, resultando de ello un sistema de anillo bicíclico.

15 El término “aproximadamente” aquí empleado indica en la región de, a grandes rasgos, o bien en torno a. Cuando se emplea el término “aproximadamente” en combinación con un intervalo numérico, entonces modifica este intervalo extendiendo los límites superior e inferior del intervalo numérico determinado. En general, el término “aproximadamente” se emplea para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una variación del 20 %.

20 Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo “heteroalquilarilo”, “haloalquilheteroarilo”, “arilalquilheterocíclico”, “alquilcarbonilo”, “alcoxialquilo”, “cicloalquilalquilo” y similares. Cuando el término “alquilo” se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en “fenilalquilo” o “hidroxialquilo”, esto se efectúa para indicar un resto alquilo, ya definido antes, que está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Así p.ej.
25 “fenilalquilo” indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un “alquilaminoalquilo” es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. “Hidroxialquilo” incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí, el término “hidroxialquilo” define un subgrupo de restos heteroalquilo que se definen a continuación. El término -(ar)alquilo indica un alquilo sin sustituir o
30 un resto aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentar tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido con enlace covalente de un primer átomo a un segundo. Normalmente los tautómeros están en equilibrio, los
35 intentos de aislar un tautómero individual producen por lo general una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, como pueden ser el acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen a los tautómeros ceto/enol (-C(=O)-CH- ↔ -C(-OH)=CH-), amida/ácido imídico (-C(=O)-NH- ↔ -C(-OH)=N-) y amidina
40 (-C(=NR)-NH- ↔ -C(-NHR)=N-). Los dos últimos son especialmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de estos compuestos.

Los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen los significados que se les atribuyen normalmente entre los expertos en el ámbito al que se refiere la presente invención, a menos que se definan de otro modo. Se
45 hace referencia aquí a las diversas metodologías y materiales, que los expertos en la materia ya conocen. Entre los manuales de referencia que definen los principios generales de la farmacología cabe mencionar el Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Para llevar a la práctica la presente invención se pueden utilizar los materiales y/o métodos idóneos, que los expertos ya conocen. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares que
50 se mencionan en la descripción que sigue y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Tal como se emplea aquí, el término “acilo” indica un grupo de la fórmula -C(=O)R, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término “alquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula
55 C(=O)R, en la que R es alquilo aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término acilo C₁₋₆ indica un resto -C(=O)R, que tiene 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, el término “arilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula C(=O)R, en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término “benzoílo” indica un resto “arilcarbonilo”, en el que R es fenilo.

60 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo” indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término “alquilo inferior” indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, “alquilo C₁₋₁₀” indica un resto alquilo formado por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.
65

- 5 Cuando el término “alquilo” se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en “fenilalquilo” o “hidroxialquilo”, esto indica que un resto alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se menciona específicamente. Así, p.ej., “fenilalquilo” indica un resto R'R"-, en el que R' es un resto fenilo y R" es un resto alquileo, que se define en esta descripción, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alquileo. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos “arilalquilo” o “aralquilo” se interpretan de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Los términos “hetarilalquilo” o “hetaralquilo” se interpretan de modo similar, excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o un heteroarilo.
- 10 Tal como se emplea aquí, el término “haloalquilo” indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno. El término “haloalquilo inferior” indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno. Los ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoretilo.
- 15 Tal como se emplea aquí, el término “alquileo” indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., (CH₂)_n) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., -CHMe- o -CH₂CH(i-Pr)CH₂-), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileo no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.
- 20 Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, “alcoxi inferior” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es “alquilo inferior” ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, “alcoxi C₁₋₁₀” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es alquilo C₁₋₁₀.
- 25 Tal como se emplea aquí, el término “hidroxialquilo” indica un resto alquilo, ya definido antes, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se ha/han reemplazado por grupos hidroxilo.
- 30 Tal como se emplea aquí, el término “cicloalquilo” indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Tal como se emplea aquí, “cicloalquilo C₃₋₇” indica un cicloalquilo formado por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.
- 35 El término “halógeno” o “halo” se emplea aquí para indicar flúor, cloro, bromo o yodo.
- 40 Tal como se emplea aquí, el término “heteroarilo” o “heteroaromático” indica un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 18 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en un anillo aromático. Los expertos en química orgánica ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menos acentuado que sus homólogos formados exclusivamente por átomos de carbono. Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita tener solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo y oxadiazolilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxycarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo y bencisotiazolilo.
- 45 Tal como se emplea aquí, el término “heterocicloalquilo”, “heterociclico” o “heterociclo” indica un resto cíclico saturado monovalente, que consta de uno o más anillos, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos hetero-cíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidínilo, pirrolidínilo, hexahidroazepínilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidínilo, tetrahidropiránilo, tiomorfolínilo, quinuclidínilo e imidazolidínilo.
- 50
- 55

La frase “rechazo de órgano” incluye el rechazo de injerto ajeno de la misma especie (allograft) o de otra especie (xenograft) y el rechazo crónico de injerto ajeno de la misma especie o de otra especie cuando se asimilan trasplantes vascularizado y/o no vascularizados (p.ej. de médula ósea, de células de los islotes del páncreas).

5 Las abreviaturas empleadas habitualmente incluyen: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxi-carbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-dicyclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), isopropanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), isopropilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (RT o t.amb.), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

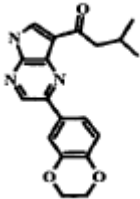
Compuestos y obtención

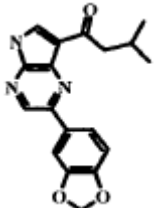
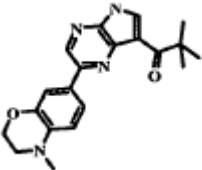
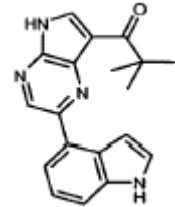
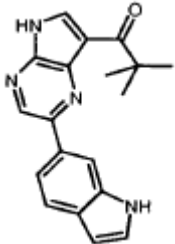
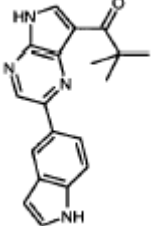
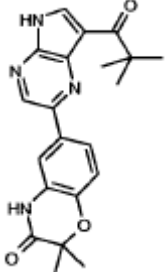
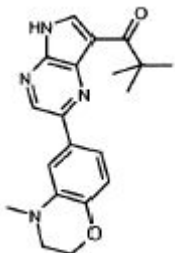
35 En la siguiente tabla se recogen ejemplos de compuestos representativos contemplados por la presente invención y por el alcance de la invención. Estos ejemplos y las obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deberán considerarse como una limitación del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

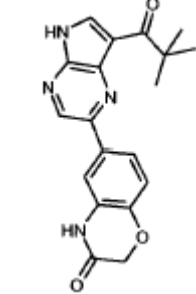
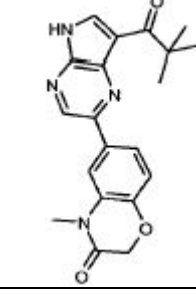
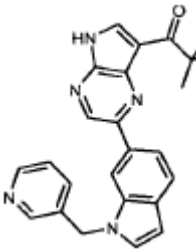
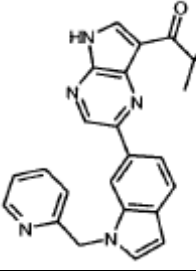
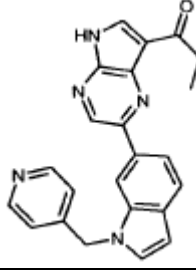
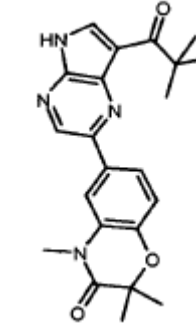
40 En general, en esta solicitud se emplea la nomenclatura basada en el programa AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma, entonces deberá darse prioridad a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, p.ej. con líneas de trazo continuo o discontinuo, entonces la estructura o porción de la estructura deberá interpretarse que abarca a todos los estereoisómeros de la misma.

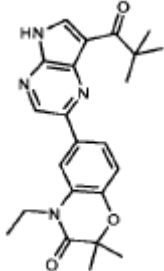
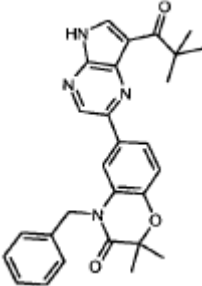
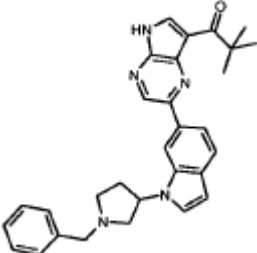
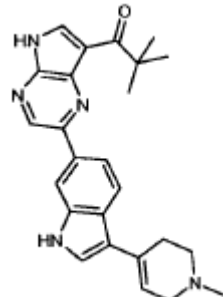
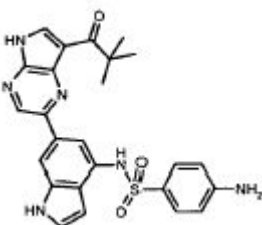
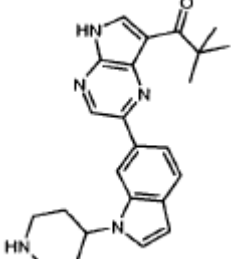
45 En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de la fórmula I.

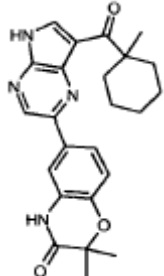
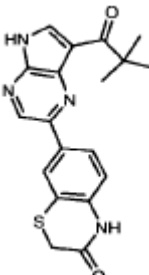
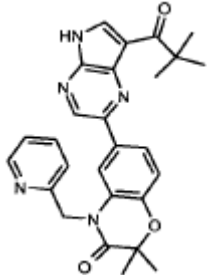
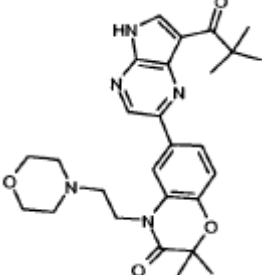
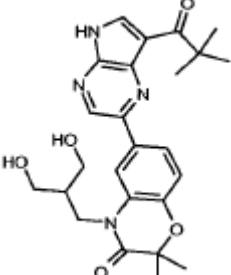
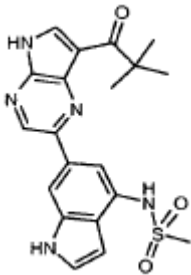
Tabla I

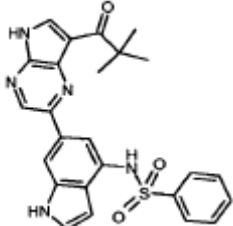
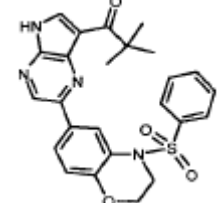
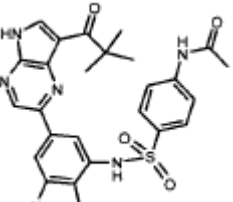
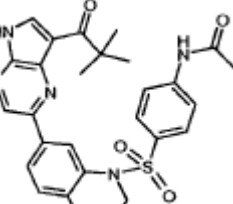
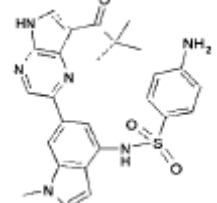
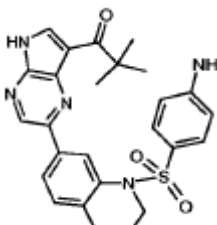
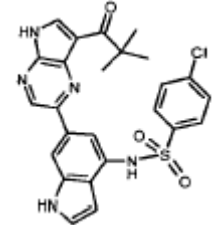
nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-1	1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-3-metil-butan-1-ona		

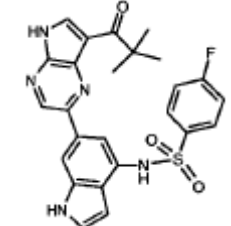
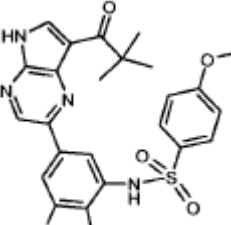
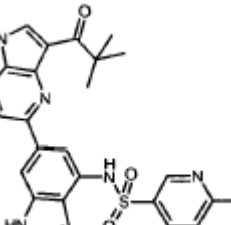
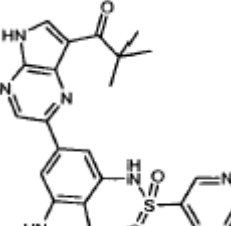
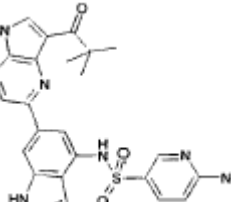
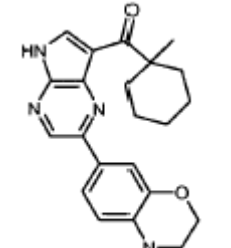
nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-2	1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona		
I-3	2,2-dimetil-1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		233,0- 234,0
I-4	1-[2-(1H-indol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-5	1-[2-(1H-indol-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-6	1-[2-(1H-indol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-7	6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		
I-8	2,2-dimetil-1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

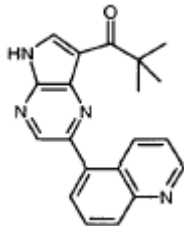
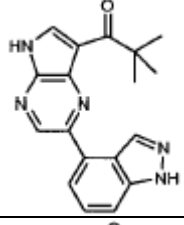
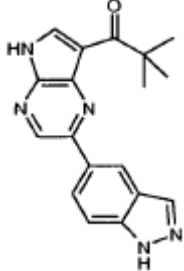
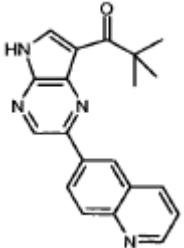
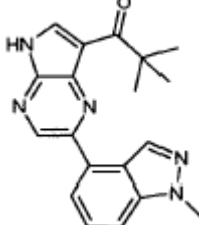
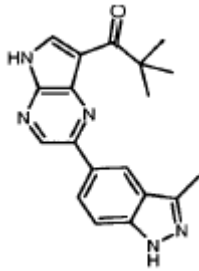
nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-9	6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		
I-10	6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		
I-11	2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-12	2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-13	2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-14	6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2,4-trimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		

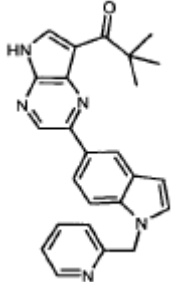
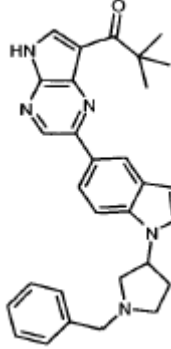
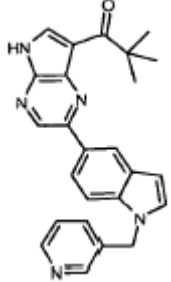
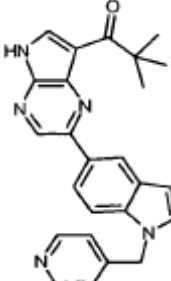
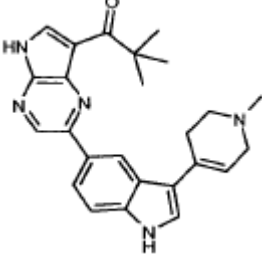
nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-15	6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-4-etil-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		
I-16	4-bencil-6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		
I-17	1-{2-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-6-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		
I-18	2,2-dimetil-1-{2-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-6-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-19	4-amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida		
I-20	2,2-dimetil-1-[2-(1-piperidin-4-il-1H-indol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-21	2,2-dimetil-6-[7-(1-metilciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-4H-benzo [1,4]oxazin-3-ona		
I-22	7-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona		
I-23	6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4-piridin-2-ilmetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		
I-24	6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4-(2-morfolin-4-iletil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		
I-25	6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-4-(3-hidroxi-2-hidroxi-metilpropil)-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		
I-26	N-[6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il]-metanosulfonamida		

nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-27	N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida		
I-28	1-[2-(4-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-29	N-(4-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il}fenil)-acetamida		
I-30	N-(4-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5 H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-sulfonil}-fenil)-acetamida		
I-31	4-amino-N- {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida		
I-32	1-{2-[4-(4-amino-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-33	4-cloro-N- {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida		

nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-34	N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-4-fluorbenzenosulfonamida		
I-35	N-{6-[7-(2,2-dimetil)-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-4-metoxibenzenosulfonamida		
I-36	{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-3-sulfónico		
I-37	{6-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido piridina-3-sulfónico		
I-38	{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 6-amino-piridina-3-sulfónico		
I-39	(1-metil-ciclohexil)-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		

nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-40	2,2-dimetil-1-(2-quinolin-5-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-41	1-[2-(1H-indazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-42	1-[2-(1H-indazol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-43	2,2-dimetil-1-(2-quinolin-6-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-44	2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-45	2,2-dimetil-1-[2-(3-metil-1H-indazol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-46	2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-47	1-{2-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		
I-48	2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-49	2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-50	2,2-dimetil-1-[2-[3-(1-metil-,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

nº	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-51	2,2-dimetil-1-[2-(3-piperidin-4-il-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-52	[2-(1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-53	4-amino-N-[6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il]-N-metil-bencenosulfonamida		
I-54	4-amino-N-[6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il]-N-metil-bencenosulfonamida		

Dosificación y administración

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación oral y de excipientes. La administración oral puede realizarse en formas del tipo tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías, incluida la continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que incluye un agente mejorador de la penetración), bucal, nasal, administración por inhalación y mediante dispositivo, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de dosis diarias, que puede ajustarse con arreglo a la severidad de la enfermedad y a la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden integrarse a una forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden contener los ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosis diarias que se pretende administrar. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contiene del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" puede incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia sabrá apreciar que un ingrediente activo puede formar parte de diferentes preparaciones en función del órgano o tejido que son objeto del tratamiento, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.

El término “excipiente” empleado en esta descripción significa un compuesto que es útil para fabricar la composición farmacéutica, es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en otros sentidos e incluye tanto los excipientes aceptables para uso veterinario como los de uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos, pero en general se administrarán mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, que se elegirán teniendo en cuenta la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica, no molesta en sentido biológico ni en ningún otro sentido, y que incluye que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable” de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable en el ingrediente activo, que está ausente de la forma no sal y puede afectar de modo positivo la farmacodinámica del ingrediente activo en lo que respecta a su actividad terapéutica en el organismo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además del principio activo, las preparaciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también idóneas para la administración oral e incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Se incluyen también las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y

5 las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

10 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes que en la técnica se conocen como idóneos.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, p.ej. con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse p.ej. mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

25 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, p.ej. del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluorometano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, p.ej. una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, p.ej. en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que se administrará el polvo mediante un inhalador.

40 Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con recubrimiento entérico, adaptado a una administración con liberación persistente o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de entrega son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando la tolerancia del paciente es crucial para el régimen de tratamiento. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se alojan con frecuencia en un soporte sólido adherido sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación persistente se insertan subcutáneamente a la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

50 Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

60 La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben además modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar mejor la farmacocinética de los compuestos presentes para que tengan el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

65 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el

paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentaciones innecesarias y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

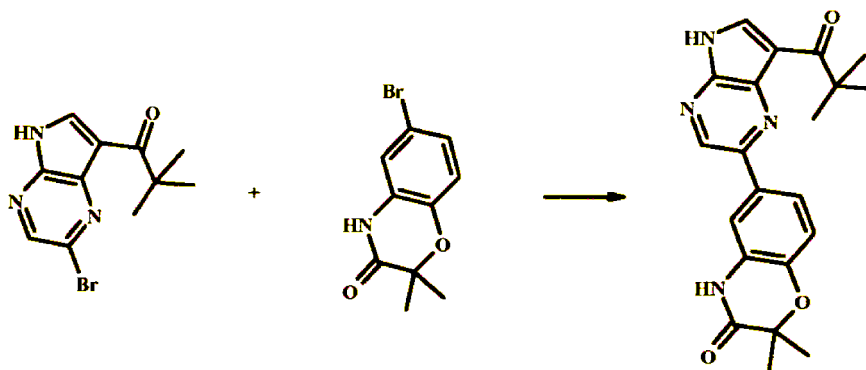
Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas, cápsulas envasadas y polvos en viales. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o puede ser el número apropiado de una cualquiera de estas en forma envasada.

Los siguientes ejemplos ilustran la obtención y la evaluación biológica de los compuestos comprendidos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y las obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos una comprensión más clara y una mejor puesta en práctica de la presente invención. No deberán considerarse como limitadores del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



Se disuelven la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (61 mg, 0,24 mmoles, *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 5912, 2007) y el bispinacolato-diboro (73 mg, 0,29 mmoles) en 2,5 ml de 1,4-dioxano. Se purgan con argón la solución y el matraz. Se añaden el acetato potásico (59 mg, 0,6 mmoles) y el dicloruro de paladio-bis(difenilfosfino)ferroceno (10 mg, 0,012 mmoles), se sella el matraz y se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade la 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,1 g, 0,35 mmoles). Se diluye la mezcla reaccionante con 1 ml de 1,4-dioxano y 0,6 ml de agua. Se le añaden el dicloruro de paladio-bis(difenilfosfino)ferroceno (15 mg, 0,019 mmoles) y carbonato potásico (98 mg, 0,71 mmoles). Se introduce el vial sellado en un reactor de microondas y se calienta a 150°C durante 30 min. Se añade más catalizador de paladio (7 mg, 0,0095 mmoles) y se repite la reacción a 140°C durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una vez más con acetato de etilo. Se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato sódico. Se filtra y se concentra, se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (metanol/diclorometano), obteniéndose 31 mg (35%) del producto; p.f. = > 300°C, EM (M+H)⁺ = 379.

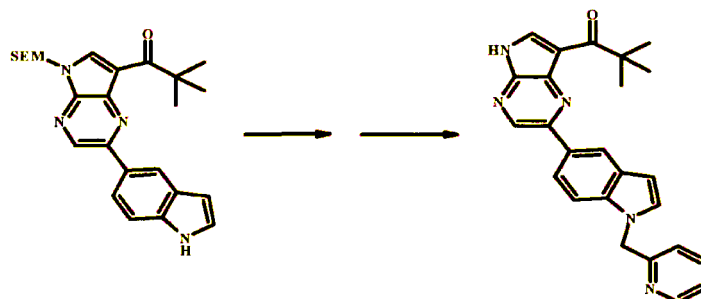
Se obtienen de igual modo:

- 2,2-dimetil-1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Empleando la 6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 255-265°C, (M+H)⁺ = 351.
- 5 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Empleando la 6-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = > 350°C, (M+H)⁺ = 351.
- 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Empleando la 6-bromo-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 277-278°C, (M+H)⁺ = 365.
- 10 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2,4-trimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Empleando la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y alquilando el producto final con hidruro sódico e yodometano en N,N-dimetilformamida, con arreglo a los procedimientos generales de desprotección descritos en estos ejemplos; p.f. = 265-266°C, (M+H)⁺ = 393.
- 15 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-4-etil-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Empleando la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y alquilando el producto final con hidruro sódico e yodometano en N,N-dimetilformamida, con arreglo a los procedimientos generales de desprotección descritos en estos ejemplos; p.f. = 224-226°C, (M+H)⁺ = 407.
- 20 4-bencil-6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Empleando la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y alquilando el producto final con hidruro sódico y bromuro de bencilo en N,N-dimetilformamida, con arreglo a los procedimientos generales de desprotección descritos en estos ejemplos; p.f. = 248-249°C, (M+H)⁺ = 469.
- 25 4-amino-N-[6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il]-bencenosulfonamida. Empleando la 4-amino-N-(6-bromo-1H-indol-4-il)-bencenosulfonamida en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 285-292°C, (M+H)⁺ = 489.
- 30 2,2-dimetil-6-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Empleando la (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclohexil)-metanona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona; p.f. = > 300°C, (M+H)⁺ = 419.
- 35 7-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona. Empleando la 7-bromo-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = >300°C, (M+H)⁺ = 367.
- 40 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4-piridin-2-ilmetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Empleando la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanilettoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y alquilando el producto final con hidruro sódico y cloruro de 2-picolilo, sal HCl, en N,N-dimetilformamida, con arreglo a los procedimientos generales de desprotección descritos en estos ejemplos; p.f. = 245-247°C, (M+H)⁺ = 470.
- 45 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Empleando la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanilettoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y alquilando el producto final con hidruro sódico y bromuro de 2-(4-morfolino)-etilo en N,N-dimetilformamida, con arreglo a los procedimientos generales de desprotección descritos en estos ejemplos; p.f. = 271-273°C, (M+H)⁺ = 492.
- 50 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-4-(3-hidroxi-2-hidroximetilpropil)-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Empleando la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona, alquilando el producto final con hidruro sódico y el metanosulfonato de 2-fenil-[1,3]dioxan-5-ilmetilo en N,N-dimetilformamida y después desprotegiendo con HCl acuoso además de los métodos de desprotección descrito de forma general en estos ejemplos; p.f. = 271-273°C, (M+H)⁺ = 492.
- 55 N-[6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il]-metanosulfonamida. Empleando la N-(6-bromo-1H-indol-4-il)-metanosulfonamida (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-1H-indol-4-ilamina con cloruro de metanosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = > 300°C, (M+H)⁺ = 412.
- 60 N-[6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il]-bencenosulfonamida. Empleando la N-(6-bromo-1H-indol-4-il)-bencenosulfonamida (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-1H-indol-4-ilamina con cloruro de
- 65

- bencenosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 275-285°C, (M+H)⁺ = 474.
- 5 2-{2-bencenosulfonilamino-4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenoxi}-2-metilpropionato de etilo. Empleando la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y alquilando el producto final con tert-butóxido potásico y cloruro de bencenosulfonilo en N,N-dimetilformamida, con arreglo a los procedimientos generales de desprotección descritos en estos ejemplos; p.f. = 93-95°C, (M+H)⁺ = 565.
- 10 1-[2-(4-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona. Empleando la 4-bencenosulfonil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (Bioorg. Med. Chem. 15, 5912, 2007) con cloruro de bencenosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 217-219°C, (M+H)⁺ = 477.
- 15 N-(4-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-ilsulfamoil}-fenil)-acetamida. Empleando la N-[4-(6-bromo-1-metil-1H-indol-4-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-1H-indol-4-ilamina en primer lugar con hexametildisilazida sódica e yodometano en N,N-dimetilformamida, y después con cloruro de 4-acetilamino-bencenosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 275-276°C, (M+H)⁺ = 545.
- 20 N-(4-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazina-4-sulfonil}-fenil)-acetamida. Empleando la N-[4-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (Bioorg. Med. Chem. 15, 5912, 2007) con cloruro de 4-acetilaminobencenosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 273-274°C, (M+H)⁺ = 534.
- 25 4-amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida. Empleando la N-[4-(6-bromo-1-metil-1H-indol-4-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-1H-indol-4-ilamina en primer lugar con la hexametildisilazida sódica e yodometano en N,N-dimetilformamida y después con cloruro de 4-acetilaminobencenosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Posteriormente se trata con una solución acuosa de hidróxido sódico; p.f. = 243-245°C, (M+H)⁺ = 503.
- 30 1-{2-[4-(4-amino-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Empleando la N-[4-(6-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (Bioorg. Med. Chem. 15, 5912, 2007) con cloruro de 4-acetilaminobencenosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Posteriormente se trata con una solución acuosa de hidróxido sódico; p.f. = 174-176°C, (M+H)⁺ = 492.
- 35 4-cloro-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida. Empleando la N-(6-bromo-1H-indol-4-il)-4-cloro-bencenosulfonamida (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-1H-indol-4-ilamina con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 264-266°C, (M+H)⁺ = 508.
- 40 N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-4-fluorbencenosulfonamida. Empleando la N-(6-bromo-1H-indol-4-il)-4-fluor-bencenosulfonamida (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-1H-indol-4-ilamina con cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 295-297°C, (M+H)⁺ = 492.
- 45 N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-4-metoxibencenosulfonamida. Empleando la N-(6-bromo-1H-indol-4-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-1H-indol-4-ilamina con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 231-233°C, (M+H)⁺ = 504.
- 50 {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-3-sulfónico. Empleando el (6-bromo-1H-indol-4-il)-carbamato de tert-butilo en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, desprotegiendo con ácido trifluoroacético en diclorometano y después tratando con el cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo en piridina; p.f. = 267-269°C, (M+H)⁺ = 509.
- 55 {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido piridina-3-sulfónico. Empleando la (6-bromo-1H-indol-4-il)-amida del ácido piridina-3-sulfónico (obtenida por tratamiento de la 6-bromo-1H-indol-4-ilamina con el cloruro de 3-piridinasulfonilo, al HCl, en piridina) en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 305-307°C, (M+H)⁺ = 475.
- 60 {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 6-amino-piridina-3-sulfónico. Empleando el (6-bromo-1H-indol-4-il)-carbamato de tert-butilo en lugar de la 6-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; p.f. = 305-307°C, (M+H)⁺ = 475.
- 65

oxazin-3-ona, desprotegiendo con ácido trifluoroacético en diclorometano y después tratando con el cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo en piridina. A continuación se aplican los métodos descritos en J. Org. Chem. 72, 6797, 2007, para introducir la amina; p.f. = 213-217°C, (M+H)⁺ = 490.

5 Ejemplo 2



2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propan-1-ona.

10

A una solución de la 1-[2-(1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (50 mg, 0,11 mmoles; obtenida del modo descrito en el ejemplo 45, pero empleando el material de partida protegido con Sem) en DMF (1 ml) se le añade la NaHMDS (0,25 ml, 1M en THF) y se agita a t.amb. durante 20 min. Se le añade en una porción el clorhidrato de la 2-clorometilpiridina (21,6 mg, 0,13 mmoles). Se agita a t.amb. durante 1 h, el análisis por CCF (EtOAc al 25% en hexanos) indica la presencia de un nuevo producto más polar. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc (2 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, formándose un aceite amarillo. Por cromatografía (SiO₂; EtOAc al 0%-13%-25% en hexanos) se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona en forma de aceite transparente. Aplicando los procedimientos generales de desprotección descritos en estos ejemplos se elimina el grupo SEM, obteniéndose la 2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propan-1-ona (47%; EM = 410 [M+H]; p.f. = 194-196°C).

15

20

Se obtiene por un método similar:

25

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Empleando la 1-[2-(1H-indol-6-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-[2-(1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y cloruro de 3-picolilo, sal HCl, en lugar del clorhidrato de la 2-clorometilpiridina; p.f. = 225-227°C, (M+H)⁺ = 410.

30

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Empleando la 1-[2-(1H-indol-6-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-[2-(1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y cloruro de 2-picolilo, sal HCl, en lugar del clorhidrato de la 2-clorometilpiridina; p.f. = 256-260°C, (M+H)⁺ = 410.

35

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Empleando la 1-[2-(1H-indol-6-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-[2-(1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y 4-bromometilpiridina, sal HCl, en lugar del clorhidrato de la 2-clorometilpiridina; p.f. = 267-272°C, (M+H)⁺ = 410.

40

1-[2-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-6-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona. Empleando la 1-[2-(1H-indol-6-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-[2-(1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y metanosulfonato de 1-bencil-pirrolidin-3-ilo en lugar del clorhidrato de la 2-clorometilpiridina; p.f. = 126-133°C, (M+H)⁺ = 478.

45

2,2-dimetil-1-[2-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-6-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Empleando la 1-[2-(1H-indol-6-il)-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-[2-(1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y la 1-metil-4-piperidona en lugar del clorhidrato de la 2-clorometilpiridina y metóxido sódico en lugar de la hexametildisilazida sódica; p.f. = 247-254°C, (M+H)⁺ = 414.

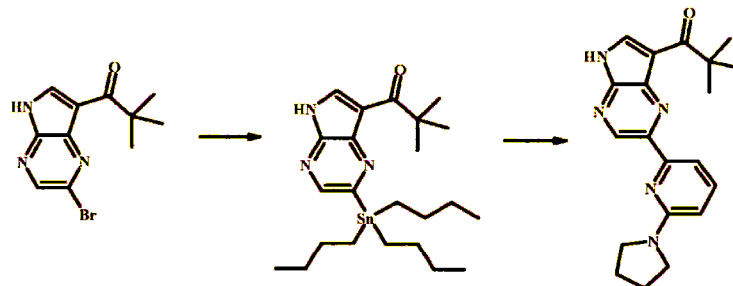
50

2,2-dimetil-1-[2-(1-piperidin-4-il-1H-indol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Empleando la 1-[2-(1H-indol-6-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-[2-(1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y el 4-metanosulfoniloxi-

piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en lugar del clorhidrato de la 2-clorometilpiridina; p.f. = 201-207°C, (M+H)⁺ = 402.

Ejemplo 3

5



2,2-dimetil-1-(2-tributilestanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona

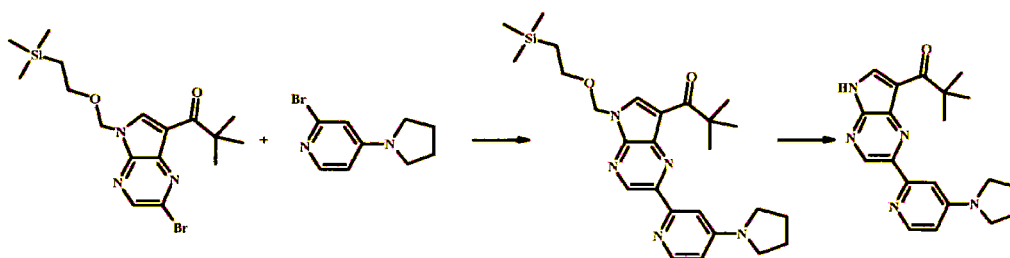
- 10 En un microondas se agita a 140°C durante 30 min una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (1 g, 3,5 mmoles), hexabutildiestanano (2 ml, 4,1 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmoles) en dioxano (16 ml). Se trata la mezcla resultante con más Pd(PPh₃)₄ (135 mg, 0,12 mmoles), se agita a 150°C en un microondas durante 30 min y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando 90 g de gel de sílice y como eluyente EtOAc en hexanos, obteniéndose 425 mg (25%) de la 2,2-dimetil-1-(2-tributilestanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona en forma de aceite marrón. M+H 494.

Ejemplo 4

2,2-dimetil-1-[2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

- 20 En un microondas se agita a 140°C durante 1 h una mezcla de la 2,2-dimetil-1-(2-tributilestanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona (115 mg, 0,23 mmoles), 2-bromo-6-pirrolidin-1-il-piridina (53 mg, 0,23 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0,023 mmoles) en dioxano (1 ml). Se trata la mezcla resultante con más Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0,023 mmoles), se agita a 150°C en el microondas durante 30 min y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando 4 g de gel de sílice y como eluyente EtOAc en hexanos, se realizan 3 purificaciones consecutivas por cromatografía de capa fina preparativa empleando como eluyente una mezcla 2:1 de hexanos:EtOAc y una recristalización en CH₂Cl₂ y éter de etilo, obteniéndose 1,5 mg de la 2,2-dimetil-1-[2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona en forma de polvo amarillo. M+H 350.

Ejemplo 5



2,2-dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

- 35 Se vierte por goteo sobre THF (1 ml) a -78°C una solución de t-BuLi (0,78 ml, solución 1,3 M en pentano, 1 mmol). A la solución amarilla resultante se le añade por goteo una solución marrón de la 2-bromo-4-pirrolidin-1-il-piridina (110 mg, 0,5 mmoles) en THF (2,5 ml). Se agita la solución marrón resultante durante 1 h, se le añade por goteo una solución de ZnCl₂ (163 mg, 1,2 mmoles) en THF (2,4 ml), se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h, se trata con una solución de la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (164 mg, 0,4 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,008 mmoles) en THF (2 ml) y se agita durante una noche. Se trata la solución marrón con una solución acuosa saturada de ácido etilendiaminatetraacético (2,4 ml), se agita durante 15 min, se trata lentamente con una solución saturada de Na₂CO₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 300 mg de un residuo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando 12 g de gel de sílice y como eluyente EtOAc del 0 al 50% en hexanos, obteniéndose 100 mg (61 %) de la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-

propan-1-ona de partida en forma de aceite amarillo y 50 mg (26%) de la 2,2-dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. M+H 480.

Ejemplo 6

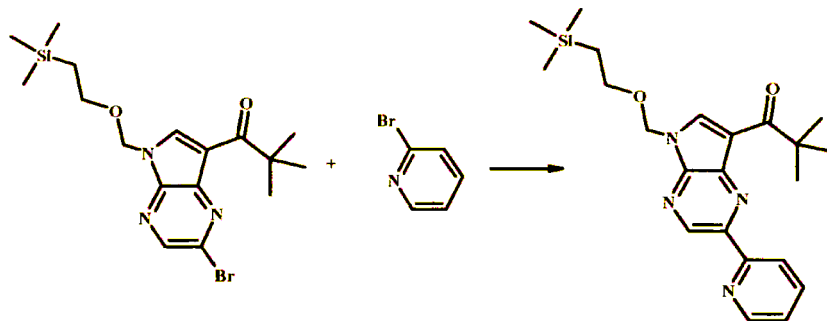
5

2,2-dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

Se agita a temperatura ambiente durante 3 h una solución amarilla de la 2,2-dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (25 mg, 0,05 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml), se concentra y se somete dos veces a destilación azeotrópica con tolueno. Se agita a temperatura ambiente durante una noche una suspensión del residuo y NaOAc·3H₂O (70 mg, 0,5 mmoles) en EtOH (0,5 ml), se diluye con EtOAc y se concentra. Se reparte el residuo resultante entre H₂O y CH₂Cl₂, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 40 mg de una espuma amarilla. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa empleando como eluyente una mezcla 90:9,5:0,5 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH conc., obteniéndose 16 mg (88%) de la 2,2-dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona en forma de sólido amarillo; p.f. = 260-263°C, M+H 350.

15

Ejemplo 7



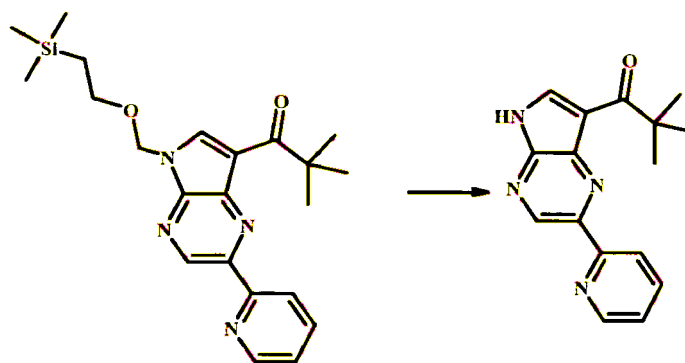
20

2,2-dimetil-1-[2-piridin-2-il-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

Se vierte por goteo sobre THF (1 ml) a -78°C una solución de t-BuLi (1,1 ml, solución 1,3 M en pentano, 1,2 mmoles). A la solución amarilla resultante se le añade por goteo una solución de 2-bromopiridina (60 µl, 0,6 mmoles) en THF (2,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h, se trata por goteo con una solución de ZnCl₂ (204 mg, 1,5 mmoles) en THF (2,8 ml), se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h, se trata con una solución de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (206 mg, 0,5 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,026 mmoles) en THF (2 ml) y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de ácido etilendiaminatetraacético (2,5 ml), se agita durante 15 min, se trata lentamente con una solución saturada de Na₂CO₃ (~4 ml) hasta pH~9 y se reparte entre H₂O y EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 300 mg de un aceite marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando 12 g de gel de sílice y como eluyente EtOAc del 5 al 40% en hexanos, obteniéndose 87 mg (42%) de la 2,2-dimetil-1-[2-piridin-2-il-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona en forma de aceite marrón. M+H 411.

35

Ejemplo 8

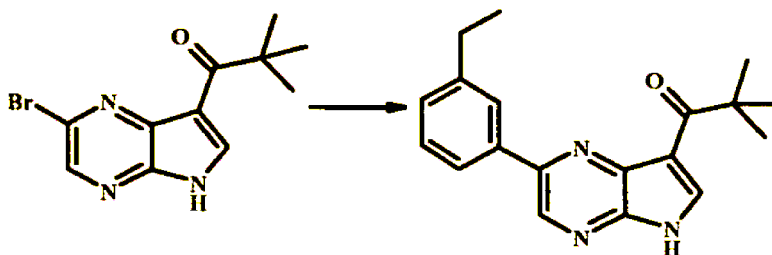


40

2,2-dimetil-1-(2-piridin-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona

Se agita a temperatura ambiente durante 4 h una solución amarilla de la 2,2-dimetil-1-[2-piridin-2-il-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (87 mg, 0,2 mmoles) en CH_2Cl_2 (1 ml) y ácido trifluoracético (0,5 ml), se concentra y se somete a destilación azeotrópica con tolueno dos veces. Se agita a temperatura ambiente durante una noche una suspensión del residuo y $\text{NaOAc}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (290 mg, 2 mmoles) en EtOH (1,5 ml), se diluye con EtOAc y se concentra. Se reparte el residuo resultante entre H_2O y CH_2Cl_2 , se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, obteniéndose 85 mg de un sólido amarillo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa empleando como eluyente una mezcla 90:9,5:0,5 de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH conc., obteniéndose 55 mg de un sólido amarillo. Se lava el sólido amarillo con MeOH, CH_2Cl_2 y Et_2O , obteniéndose 28 mg (47%) de la 2,2-dimetil-1-(2-piridin-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona en forma de sólido marrón; p.f. = 276-278°C, M+H 281.

Ejemplo 9



15 1-[2-(3-etil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

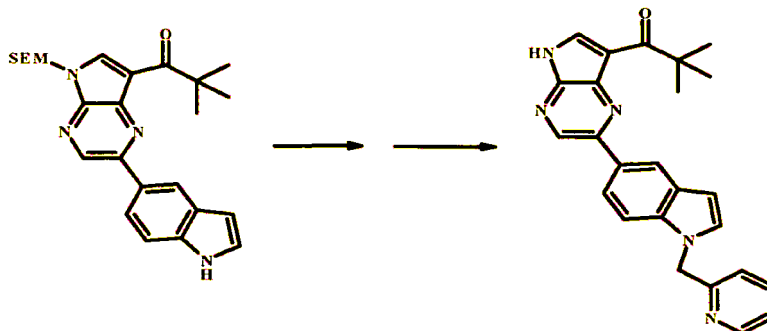
En un tubo de microondas se introducen la 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (152 mg, 0,54 mmoles), el ácido 3-etilfenilborónico (89 mg, 0,59 mmoles), el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) (35 mg, 0,042 mmoles) y K_2CO_3 (186 mg, 1,34 mmoles). Se añaden el dioxano (4 ml) y agua (1 ml) y se calienta el tubo en el microondas a 150°C durante 45 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un cartucho de Celite. Se recoge el líquido filtrado y se reparte entre EtOAc y agua. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran, formándose un sólido de color marrón oscuro. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente EtOAc del 20 al 50% en hexanos, obteniéndose 82 mg (50%) de la 1-[2-(3-etil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona en forma de sólido amarillo; p.f. = 199-200,1°C, M+H = 308.

Ejemplo 10

(1-metil-ciclohexil)-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona.

30 Se obtiene la (1-metil-ciclohexil)-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona a partir de la (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y la 4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos; p.f. = 243-244°C, M+H = 391.

Ejemplo 11



40 2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propan-1-ona

A una solución de 1-[2-(1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (50 mg, 0,11 mmoles; obtenida del modo descrito en el ej. 45, pero empleando solamente material de partida protegido con Sem) en DMF (1 ml) se le añade la NaHMDS (0,25 ml, 1M en THF) y se agita a t.amb. durante 20 min. Se le añade en una sola porción el clorhidrato de la 2-clorometilpiridina (21,6 mg, 0,13 mmoles). Después de agitar a t.amb. durante 1 h, el análisis por CCF (EtOAc al 25% en hexanos) indica que se ha formado un nuevo producto más polar. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc (2 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo. Por cromatografía (SiO₂; EtOAc al 0%-13%-25% en hexanos) se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona en forma de aceite transparente. Con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos se elimina el grupo SEM, obteniéndose la 2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propan-1-ona (47%; EM = 410 [M+H]; p.f. = 194-196°C).

Compuestos que se obtienen por el método de la alquilación y eliminación del SEM aquí descrito:

1-{2-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona: (M+H)⁺ = 478; RMN-H¹ (DMSO): δ = 8,97 (s), 8,48 (s), 3,73 (d), 3,65 (d) ppm;

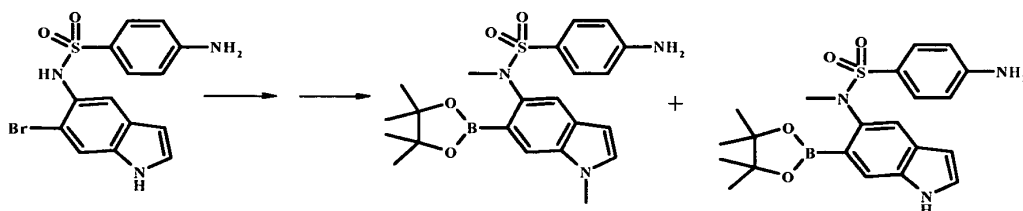
2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 410; p.f. = 170-171°C;

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 410; p.f. = 241-243°C;

2,2-dimetil-1-[2-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-5-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 414; p.f. = 263-265°C; empleando solamente la N-metilpiperidin-4-ona y metóxido sódico en metanol a reflujo en el primer paso;

2,2-dimetil-1-[2-(3-piperidin-4-il-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 402; RMN-H¹ (DMSO): δ = 8,98 (s), 8,47 (s), 3,1 (d, ancha), 2,95 (m), 2,73 (t, ancha), 1,54 (s) ppm; empleando solamente la N-Boc-piperidin-4-ona y metóxido sódico en metanol a reflujo en el primer paso, y posterior hidrogenación de transferencia empleando el formiato amónico y Pd/C en metanol a reflujo antes de eliminar los grupos protectores; se emplea el metóxido sódico en metanol en lugar del acetato sódico en etanol en el paso de la desprotección.

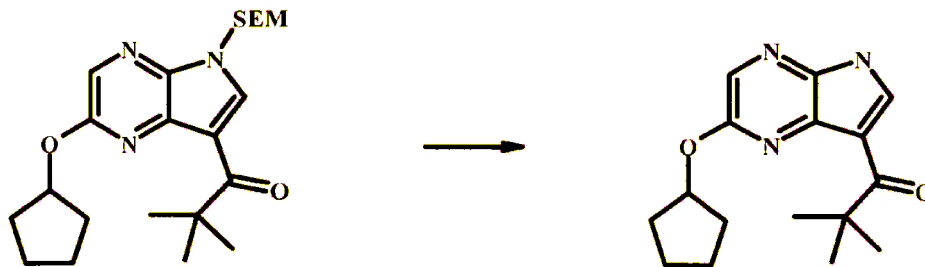
Ejemplo 12



4-amino-N-metil-N-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-5-il]-bencenosulfonamida y 4-amino-N-metil-N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-5-il]-bencenosulfonamida

A una solución de la 4-amino-N-(6-bromo-1H-indol-5-il)-bencenosulfonamida (750 mg, 2,05 mmoles) en DMF (6 ml) se le añade la NaHMDS (2,77 ml, 1M en THF) y se agita a t.amb. durante 20 min. Se le añade el yoduro de metilo (0,153 ml, 2,46 mmoles) en una sola porción. Después de agitar a t.amb. durante 2,5 h, el análisis por CCF (MeOH al 10% en diclorometano) indica la presencia de dos nuevos productos menos polares. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, formándose un aceite amarillo. Por cromatografía (SiO₂; MeOH del 0% al 5% en diclorometano) se obtiene la 4-amino-N-(6-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)-N-metil-bencenosulfonamida como producto menos polar (EM = 394, 396 [M+H]) y la 4-amino-N-(6-bromo-1H-indol-5-il)-N-metil-bencenosulfonamida (pureza solamente del 85%) en forma de producto más polar (EM = 380, 382 [M+H]). Se obtienen por separado los boronatos correspondientes con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos: 4-amino-N-metil-N-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-5-il]-bencenosulfonamida: (EM = 442 [M+H]); 4-amino-N-metil-N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-5-il]-bencenosulfonamida, después de la cromatografía (SiO₂; MeOH del 1% al 5% en diclorometano): (EM = 428 [M+H]).

Ejemplo 13



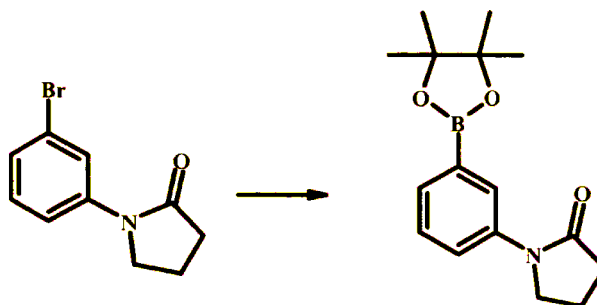
1-(2-ciclopentiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona

5

Se agita durante 5 h una solución de la 1-[2-ciclopentiloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,017 g, 0,041 mmoles) en 1 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoracético y después se concentra, formándose un aceite amarillo. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc del 0->40% en hexanos) se obtienen 0,012 g de un sólido blanco. La espectroscopía RMN- H^1 indica que este compuesto intermedio es un aducto de formaldehído del producto deseado. Se disuelve el sólido en 1 ml de etanol y se trata la solución acetato sódico trihidratado (0,064 g, 0,47 mmoles). Se agita la mezcla incolora durante 5 h y se concentra. Se reparte el residuo entre 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. Se lava la fase orgánica sucesivamente con 5 ml de agua y 5 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra hasta 0,007 g (57%) de la 1-(2-ciclopentiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido blanco ligeramente contaminado.

15

Ejemplo 14



20

1-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona

A un matraz que contiene la 1-(3-bromo-fenil)-pirrolidin-2-ona (713 mg), el bis(pinacolato)diboro (1,51 g), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (121 mg) y acetato potásico (874 mg) se le añaden 10 ml de DMSO y se agita la mezcla resultante a 90°C durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se filtra a través de Celite. Se reparte la mezcla entre agua y diclorometano, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. Purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 100% en hexanos) se obtienen 286 mg de la 1-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona. Los pasos posteriores consisten en una condensación estándar de Suzuki, la yodación y la aminocarbonilación.

30

Información del ensayo de la JAK

Determinación de IC_{50} de inhibición de la quinasa de Janus (JAK)

35

Las enzimas y el sustrato peptídico empleados se describen a continuación:

JAK1: Dominio de quinasa humana recombinante de Invitrogen (nº de cat. PV4774)

JAK3: Dominio de quinasa humana recombinante de Millipore (nº de cat. 14-629) o preparada.

40

JAK2: Dominio de quinasa humana recombinante de Millipore (nº de cat. 14-640)

sustrato: péptido 14-mer biotinilado en el extremo N, derivado del bucle de activación de la JAK1 con secuencia del sustrato peptídico: biotina-KAIETDKEYYTVKD

Las condiciones de ensayo aplicadas se describen a continuación:

5 tampón de ensayo: tampón de quinasa JAK: 50mM Hepes [pH 7,2], 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1 mg/ml BSA. El ensayo se efectúa en este tampón.

10 formato de ensayo: se mide la actividad de las tres quinastas JAK en un ensayo radiactivo de punto final y con cantidades trazas de ATP-P³³. Los ensayos se realizan en placas de polipropileno de 96 hoyos.

Método experimental

15 Todas las concentraciones son finales en la mezcla reaccionante y todas las incubaciones se realizan a temperatura ambiente. Los pasos de ensayo se describen a continuación:

Se diluyen los compuestos en serie con DMSO 100% por ejemplo 10x de la concentración inicial de 1mM. La concentración final de DMSO en la reacción es del 10%.

20 Se preincuban los compuestos con la enzima (0,5 nM JAK3 (producto comercial), 0,2 nM de JAK3 (preparada), 1 nM JAK2, 5 nM JAK1) durante 10 minutos.

25 Se inician las reacciones por adición de un cóctel de dos sustratos (ATP y péptido premezclados en el tampón de quinasa JAK). En los ensayos JAK2/JAK3 se utilizan el ATP y el péptido en concentraciones de 1,5 μM y 50 μM, respectivamente. Se lleva a cabo el ensayo de la JAK1 con una concentración de ATP de 10 μM y una concentración de péptido de 50 μM.

30 La duración del ensayo de la JAK2 y JAK3 es de 20 minutos. El ensayo de la JAK1 dura 40 minutos. En las tres enzimas se terminan las reacciones por adición de 0,5M EDTA a una concentración final de 100 mM.

Se vierten 25 μl de las reacciones terminadas sobre 150 μl de una suspensión al 7,5% (v/v) de estreptavidina-esferillas recubiertas con Sepharose en 1x solución salina tamponada con fosfato sin MgCl₂ y sin CaCl₂ que contiene 50mM de EDTA en placas filtro MultiScreen-BV 1,2 μm de 96 hoyos.

35 Después de una incubación de 30 minutos se lavan las esferillas en vacío con los tampones siguientes:

de 3 a 4 lavados con 200 μl de NaCl 2M.

de 3 a 4 lavados con 200 μl de NaCl 2M más 1% (v/v) de ácido fosfórico.

1 lavado con agua.

40 Se secan las placas de los lavados en una estufa a 60°C durante 1-2 horas.

Se añaden 70 μl de líquido de centelleo Microscint 20 a cada hoyo de las placas filtro y después de una incubación de 30 minutos se miden las cuentas radiactivas en un contador de centelleo de microplacas Perkin Elmer.

45 Los resultados IC₅₀ representativos se recogen en la siguiente tabla II.

Tabla II

Compuesto	IC ₅₀ h-jak3-sf21-c
I-49	0,1522
I-50	0,1548
I-52	0,03242
I-54	0,1579

Información sobre el ensayo SYK

50 Determinación de IC₅₀ de la inhibición de la tirosina-quinasa de bazo (SYK, Spleen Tyrosine Kinase)

El ensayo de la quinasa SYK es un ensayo estándar adaptado al formato de placa de 96 hoyos. Este ensayo se realiza en un formato de 96 hoyos para la determinación de la IC₅₀ con 8 muestras que representan 10 diluciones semilog. y un volumen de reacción de 40 µl.

- 5 Este ensayo mide la incorporación de γ ATP-P³³ radiomarcado a un sustrato peptídico biotinilado en el extremo N, derivado de la secuencia de consenso de fosfoceptor de origen natural (biotina-11aa DY*E). Los productos fosforilados se detectan después de terminar las reacciones con EDTA y añadir las esferillas recubiertas con estreptavidina. Los resultados representativos se recogen en la anterior tabla II.
- 10 placas de ensayo: placas filtro MultiScreen 0,65 µm de 96 hoyos (Millipore, no de cat. MADVNOB10)
 esferillas recubiertas con estreptavidina: Streptavidin Sepharose TM, suspensión 5,0 ml, en 50 mM EDTA/diluido con PBS (1:100), (Amersham, nº de cat. 17-5113-01)
- 15 compuestos: 10 mM en sulfóxido de dimetilo 100% (DMSO), conc. final del compuesto: 0,003-100 µM en DMSO 10%
- enzima: SYK purificada por RPA, constructo truncado de tirosina-quinasa de bazo aa 360-635, solución patrón 1 mg/ml, PM: 31,2 KDa, conc. final = 0,0005 µM.
- 20 péptido 1: péptido biotinilado derivado de una secuencia de consenso aceptor de fósforo de origen natural (biotina-EPEGDYEEVLE), número de producto especial de QCB, solución patrón 20 mM, conc. final = 5,0 µM.
- ATP: adenosina-5'-trifosfato 20 mM, (ROCHE, nº de cat. 93202720), concentración final = 20 µM
- 25 tampón: HEPES: ácido 2-hidroxietil-piperazina-2-etanosulfónico (Sigma, nº de cat. H-3375), concentración final = 50 mM HEPES, de pH 7,5
- BSA: albúmina de suero bovino, fracción V, sin ácidos grasos (Roche Diagnostics GmbH, nº de cat. 9100221) diluido hasta una concentración final de 0,1%
- 30 EDTA: solución patrón de EDTA 500 mM, (GIBCO, nº de cat. 15575-038), concentración final = 0,1 mM
- DTT: 1,4-ditiotreitol (Roche Diagnostics GmbH, nº de cat. 197777), conc. final = 1 mM
- 35 MgCl₂ x 6H₂O: MERCK, nº de cat. 105833.1000, concentración final = 10 mM
- tampón de dilución de ensayo (ADB): 50 mM HEPES, 0,1 mM EGTA, 0,1 mM vanadato Na, 0,1 mM β-glicerofosfato, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0,1% BSA, pH 7,5
- 40 tampón de lavado de las esferillas: 10 g/l PBS (solución salina tamponada con fosfato) con NaCl 2M + 1% de ácido fosfórico.

Método experimental

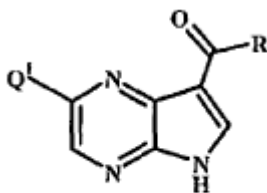
- 45 En un volumen de 40 µl se mezclan 26 µl de SYK360-635 humano recombinante, purificado, diluido con ADB [0,5 nM], con 4 µl de 10X concentraciones de los compuestos a ensayar, [normalmente entre 100 µM y 0,003 µM] en [10%] DMSO y se incuba la mezcla a t.amb. durante 10 min.
- 50 Se inicia la reacción de la quinasa por adición de 10 µl de 4x cóctel de sustrato que contiene el sustrato peptídico DYE [0 ó 5 µM], ATP [20 µM] y γ ATP-P³³ [2 µCi/rxn]. Después de la incubación a 30 °C durante 15 min, se termina la reacción transfiriendo 25 µl de la mezcla reaccionante a una placa/membrana MADVNOB de Millipore de 0,65 µm de 96 hoyos que contiene 200 µl de 5mM EDTA y esferillas recubiertas con estreptavidina al 20% en PBS.
- 55 Los radionucleótidos no fijados se eliminan por lavado con vacío con 3 x 250 µl de NaCl 2M; 2 x 250 µl de NaCl 2M +1% de ácido fosfórico; 1 x 250 µl de H₂O. Después del último lavado las placas/membrana se transfieren a una placa adaptadora, se secan por calor a 60°C durante 15 min, se añaden 50 µl de un cóctel de centelleo a cada hoyo y pasadas 4 h se mide la cantidad de radiactividad en un contador del tipo "top counter".
- 60 Se calcula el porcentaje de inhibición en base a la proporción de enzima no inhibida:
- $$\% \text{ inhibición} = 100 / (1 + (\text{IC}_{50}/\text{conc. inhibidor})^n)$$
- Se calcula la IC₅₀ empleando un ajuste de curva no lineal con el programa informático XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK).
- 65

La presente invención se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y de ejemplo, para facilitar la claridad y la comprensión. Para los expertos en la materia es obvio que se pueden introducir cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la anterior descripción tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no se determinará por tanto con referencia a la descripción anterior, sino que se determinará con referencia a las reivindicaciones anexas siguientes.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

5 en la que:

R es R¹, R², R³ o R⁴;

R¹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1a};

10 R^{1a} es R^{1b} o R^{1c};

R^{1b} es halógeno, oxo, hidroxilo o -CN;

R^{1c} es -C(=O)O(R^{1f}), -C(=O)CH₂(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}) o -S(=O)-(R^{1f}), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, amido, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi o heterocicloalquiloxi

15 R^{1d} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R^{1e} es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{1f} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R² es N(R^{2a})₂;

cada R^{2a} es con independencia H o R^{2b};

20 cada R^{2b} es con independencia alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquileno, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{2c};

R^{2c} es R^{2d} o R^{2e};

R^{2d} es halógeno, oxo o hidroxilo;

25 R^{2e} es -N(R^{2g})₂, -C(=O)(R^{2g}), -C(=O)O(R^{2g}), -C(=O)N(R^{2g})₂, -N(R^{2g})C(=O)(R^{2g}), -S(=O)₂(R^{2g}), -S(O)₂N(R^{2g})₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{2f};

cada R^{2f} es con independencia H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆;

cada R^{2g} es con independencia H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

R³ es -C(=O)R^{3a};

30 R^{3a} es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo o N(R^{3b})₂;

cada R^{3b} es con independencia H o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es -O(R^{4a})₂;

R^{4a} es H o R^{4b};

35 R^{4b} es alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{4c};

R^{4c} es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

Q¹ es fenilo sustituido por dos Q^{1a}, que juntos forman un sistema de anillo heterocíclico o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{1b} o Q^{1c};

40 Q^{1b} es halógeno, hidroxilo, oxo o -CN;

Q^{1c} es Q^{1d} o Q^{1e};

Q^{1d} es -O(Q^{1e}), -S(Q^{1e}), -S(=O)(Q^{1e}), -S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)N(Q^{1e})₂, -N(Q^{1e})S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)(Q^{1e}), -C(=O)O(Q^{1e}), -N(Q^{1e})₂; -N(Q^{1e})C(=O)(Q^{1e}), -N(Q^{1e})C(=O)O(Q^{1e}) o -N(Q^{1e})C(=O)N(Q^{1e})₂;

cada Q^{1e} es con independencia H o Q^{1e};

45 cada Q¹ es con independencia alquilo C₁₋₆, alqueno inferior, fenilo, bencilo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1f};

Q^{1f} es Q^{1g} o Q^{1h};

Q^{1g} es halógeno, hidroxilo, oxo, -C(=O)(Q^{1h}) o -N(Q^{1h})C(=O)(Q^{1h});

cada Q^{1h} es con independencia H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q¹ⁱ;

50 cada Q¹ⁱ es con independencia halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

55 en la que "fenilo sustituido por dos Q^{1a} que juntos forman un sistema de anillo heterocíclico o heteroarilo" se emplea aquí para indicar que dos restos Q^{1a} del anillo fenilo se unen entre sí para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene de cuatro a ocho átomos y que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, resultando de ello un sistema de anillo bicíclico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es R¹.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, con preferencia tert-butilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es R² y R² es NH(R^{2a}), con preferencia en el que R^{2a} es el R^{2b} definido en la reivindicación 1.

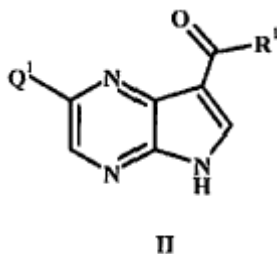
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q^{1a} es Q^{1b}, con preferencia en el que Q^{1b} es halógeno o hidroxilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Q^{1a} es Q^{1c}.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Q^{1c} es Q^{1d}, Q^{1d} es -O(Q^{1c}), Q^{1e} es Q^{1e}, y Q^{1e} es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1f}.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Q^{1c} es Q^{1e}, Q^{1e} es Q^{1e}, y Q^{1e} es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1f}.

9. Un compuesto de la fórmula II según la reivindicación 1:



en la que R¹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1a};

R^{1a} es R^{1b} o R^{1c};

R^{1b} es halógeno, oxo, hidroxilo o -CN;

R^{1c} es -C(=O)O(R^{1f}), -C(=O)CH₂(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}) o -S(=O)(R^{1f}), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, amido, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi o heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1d};

R^{1d} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R^{1e} es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{1f} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

Q¹ tiene el significado definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8.

10. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5H-pirrol-2-il]-3-metil-butan-1-ona;

1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5H-pirrol-2-il]-3-metil-butan-1-ona;

2,2-dimetil-1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-5H-pirrol-2-il]-propan-1-ona;

1-[2-(1H-indol-4-il)-5H-pirrol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

1-[2-(1H-indol-6-il)-5H-pirrol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

1-[2-(1H-indol-5-il)-5H-pirrol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol-2-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

2,2-dimetil-1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5H-pirrol-2-il]-propan-1-ona;

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol-2-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol-2-il]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrol-2-il]-propan-1-ona;

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrol-2-il]-propan-1-ona;

2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-il)-5H-pirrol-2-il]-propan-1-ona;

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol-2-il]-2,2,4-trimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol-2-il]-4-etil-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-bencil-6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol-2-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

1-[2-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-6-il]-5H-pirrol-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona;

2,2-dimetil-1-[2-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-6-il]-5H-pirrol-2-il]-propan-1-ona;

4-amino-N-[6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-il]-bencenosulfonamida;

2,2-dimetil-1-[2-(1-piperidin-4-il-1H-indol-6-il)-5H-pirrol-2-il]-propan-1-ona;

2,2-dimetil-6-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol-2-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

7-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol-2-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

- 6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4-piridin-2-ilmetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-metanosulfonamida;
N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida;
1-[2-(4-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
N-(4-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il-sulfamoil}-fenil)-acetamida;
N-(4-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-sulfonil}-fenil)-acetamida;
- 10 4-amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida;
1-[2-[4-(4-amino-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
4-cloro-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida;
- 15 N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-4-fluorbencenosulfonamida;
N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-4-metoxibencenosulfonamida;
{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-3-sulfónico;
{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido piridina-3-sulfónico;
{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 6-amino-piridina-3-sulfónico;
- 20 (1-metil-ciclohexil)-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
2,2-dimetil-1-(2-quinolin-5-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
1-[2-(1H-indazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-[2-(1H-indazol-5-il)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-(2-quinolin-6-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
- 25 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(3-metil-1H-indazol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
1-{2-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 30 2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(3-piperidin-4-il-1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
[2-(1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 35 4-amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida;
y
4-amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida.
11. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 9, en el que Q¹ es dihidrobenzodioxinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzoxazinilo, indolilo, dihidrobenzotiazinilo, quinolinilo o indazolilo, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1b} o Q^{1c} definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9.
- 40 12. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 9, en el que Q¹ es indolilo, dihidrobenzoxazinilo o benzoxazinona, opcionalmente sustituidos por uno o más Q^{1b} o Q^{1c} definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9.
- 45 13. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.