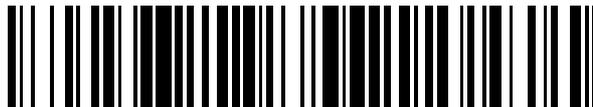


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 826**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09714560 .1**
96 Fecha de presentación: **16.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2247593**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2010**

54 Título: **INHIBIDORES DE QUINASAS DE PIRROLOPIRAZINA.**

30 Prioridad:
25.02.2008 US 31035 P
22.01.2009 US 146514 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

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 y
SOTH, Michael

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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).

ES 2 369 826 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasas de pirrolopirazina

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

10 Las proteína-quinasas 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-quinatas fosforilan proteínas sobre el resto alcohol de la tirosina. El grupo de las tirosina-quinatas 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-quinatas 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 quinatas y, por ello, se toman como dianas del diseño farmacológico. Además, del tratamiento de procesos patológicos mediados por quinatas, 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 La US 2007/0049615 describe derivados de pirrolo[2,3b]piridina para el tratamiento de enfermedad mediada por Ret. La US 2006/0148801 A1 describe compuestos de heteroarilo bicíclicos fusionados para el tratamiento de cáncer. Las JAK (quinasas de Janus) forman un grupo de proteína-tirosina-quinatas citoplasmáticas que incluye a las JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las JAK está asociada con preferencia con la porción intracito plasmática de receptores de citocina 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 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 quinasas 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 quinatas 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 c 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

65

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.

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.

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. USA* 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).

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.

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.

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.

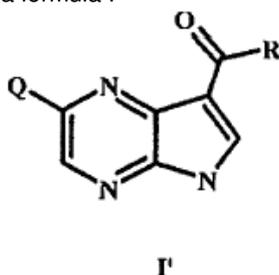
Además del rol de la SYK en la señalización BCR y la activación de las células B, desempeña también un papel clave en la desgranulación de mastocitos mediada por el FcεRI y en la activación de eosinófilos. La SYK interviene, pues, en los trastornos alérgicos, incluido el asma (véase la revisión de Wong 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-Trifilieff 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.

5 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.

15 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'



25 en la que:
 R es R¹, R², R³ o R⁴;
 R¹ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido 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)_m(R^{1e}), -O(CH₂)_m(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}) o -S(=O)(R^{1f}), alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, amido, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi o heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido por uno o más R^{1d};
 R^{1d} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, amino, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;
 R^{1e} es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R^{1f} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 m es el número 0, 1 ó 2;
 R² es N(R^{2a})₂;
 cada R^{2a} es con independencia H o R^{2b};
 cada R^{2b} es con independencia alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquileno, opcionalmente sustituido 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-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2f};
 cada R^{2f} es con independencia H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;
 cada R^{2g} es con independencia H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o fenilo;
 R³ es -C(=O)R^{3a};
 R^{3a} es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo o N(R^{3b})₂;
 cada R^{3b} es con independencia H o alquilo C₁-C₆;
 R⁴ es -O(R^{4a});
 R^{4a} es H o R^{4b};

- R^{4b} es alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{4c} ;
- R^{4c} es halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;
- 5 Q^4 es Q^{4a} o Q^{4b} ;
- Q^{4a} es halógeno;
- Q^{4b} es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , amino o haloalquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por uno o más Q^{4c} ;
- Q^{4c} es Q^{4d} o Q^{4e} ;
- 10 cada Q^{4d} es con independencia halógeno, hidroxilo o ciano;
- cada Q^{4e} es con independencia alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{4f} ;
- cada Q^{4f} es con independencia hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , oxo, haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 o amino;
- 15 con la condición de que cuando R es R^4 , R^4 es $-O(R^{4a})$, R^{4a} es H y Q^4 es Q^{4a} , entonces Q^{4a} no sea H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de ejecución de la fórmula I, R^1 es R^1 .

- 20 En una variante de la anterior forma de ejecución, R^1 es alquilo C_1-C_6 .

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I, el alquilo C_1-C_6 es tert-butilo.

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I, R^1 es $-CHC(CH_3)_3$.

- 25 En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I, R^1 es iso-butilo.

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I, R^1 es iso-propilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I, R^1 es cicloalquilo.

- 30 En una forma de ejecución de la fórmula I, R^1 es heterocicloalquilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I, R^1 es bencilo.

- 35 En una forma de ejecución de la fórmula I, R^1 es fenilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I, R es R^2 .

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

- 40 En una forma de ejecución de la fórmula I, R es R^2 , R^2 es $NH(R^{2a})$ y R^{2a} es R^{2b} .

En una forma de ejecución de la fórmula I, R es R^2 , R^2 es $NH(R^{2a})$ y R^{2a} es R^{2b} y R^{2b} es alquilo C_1-C_6 .

- 45 En una forma de ejecución de la fórmula I, R es R^2 , R^2 es $NH(R^{2a})$ y R^{2a} es R^{2b} y R^{2b} es iso-propilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I, R es R^2 , R^2 es $NH(R^{2a})$ y R^{2a} es R^{2b} y R^{2b} es heterocicloalquilo.

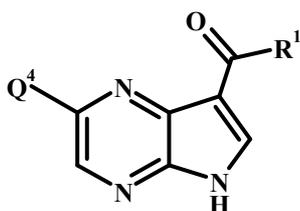
En una forma de ejecución de la fórmula I, R es R^2 , R^2 es $NH(R^{2a})$ y R^{2a} es R^{2b} y R^{2b} es cicloalquilo.

- 50 En una forma de ejecución de la fórmula I, R es R^2 , R^2 es $NH(R^{2a})$ y R^{2a} es R^{2b} y R^{2b} es heterocicloalquil-alqueno.

En una forma de ejecución de la fórmula I, R es R^2 , R^2 es $NH(R^{2a})$ y R^{2a} es R^{2b} y R^{2b} es pirrolidina.

- 55 En una forma de ejecución de la fórmula I, R es R^2 , R^2 es $NH(R^{2a})$ y R^{2a} es R^{2b} y R^{2b} es pirrolidinil-metileno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, los compuestos de interés se ajustan más específicamente a la fórmula II:



II

en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido 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)_m(R^{1e}), -O(CH₂)_m(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}) o -S(=O)(R^{1f}), alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, amido, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1d};

R^{1d} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, amino, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R^{1e} es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

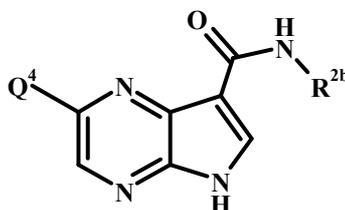
R^{1f} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

m es el número 0, 1 ó 2; y

Q⁴ tiene el significado aquí definido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, con preferencia tert-butilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', los compuestos de interés se ajustan más específicamente a la fórmula III:



III

en la que:

R^{2b} es con independencia alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido 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-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2f};

cada R^{2f} es con independencia H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

cada R^{2g} es con independencia H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o fenilo;

Q⁴ tiene el significado aquí definido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{2b} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{2c}, ya definidos.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{2b} es alquilo C₁-C₆.

En ciertas formas de ejecución de las fórmulas I, II o III, Q⁴ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino o haloalquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{4c}, ya definido.

En ciertas formas de ejecución de una de las fórmulas I, II o III, Q⁴ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino o haloalquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{4f} aquí definido.

En ciertas formas de ejecución de una de las fórmulas I, II o III, Q⁴ es alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por un alquilo C₁-C₆.

- 5 En ciertas formas de ejecución de una de las fórmulas I, II o III, Q⁴ es alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre el grupo formado por:

1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona;
 isopropilamida del ácido 2-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 isopropilamida del ácido 2-isopropenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 isopropilamida del ácido 2-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 1-(2-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-(2-isopropenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona;
 1-(2-etinil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-(2-etil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propan-1-ona;
 1-[2-(1-hidroxi-etil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(1-hidroxi-2-metil-propil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(hidroxi-o-tolil-metil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(hidroxi-fenil-metil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(hidroxi-piridin-3-il-metil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-((3aS,6aS)-1-metil-octahidro-pentalen-1-il)-metanona;
 (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-((1S,2S)-1,2-dimetil-ciclopentil)-metanona;
 (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona;
 (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-cicloheptil)-metanona;
 adamantan-1-il-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona;
 (4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona;
 1-(2-etinil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-(2-isopropenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-(2-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona; y
 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona.

- 10 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria y/o autoinmune, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

En una variante del método anterior, dicho 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 y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

- 15

En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria, 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.

- 20 En un aspecto, la solicitud describe un método para inhibir un trastorno de proliferación de células T, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

En un aspecto, la solicitud describe un método para inhibir un trastorno de proliferación de 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.

- 25

En una variante del método anterior, el trastorno proliferativo es el cáncer.

- 30 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar un trastorno de proliferación de células B, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar un trastorno inmune, incluyendo: el lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo I, complicaciones del trasplante de órganos, trasplante ajeno, diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes de tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de

- 35

Crohn, enfermedad de Alzheimer y leucemia, 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 describe un método para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, incluidos el rechazo agudo de injerto ajeno (allograft) o de xenograft y el rechazo crónico de injerto ajeno o de xenograft, 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.

10 En un aspecto, la solicitud describe un método para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, incluidos el rechazo agudo de injerto ajeno (allograft) o de xenograft y el rechazo crónico de injerto ajeno o de xenograft, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite el compuesto de la fórmula I.

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

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

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

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

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

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

35 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria 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.

40 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con un compuesto de la fórmula I.

45 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar un trastorno 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.

En un aspecto, la solicitud describe 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 un compuesto de la fórmula I.

50 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.

55 En una variante, la anterior composición farmacéutica contiene además 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 y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

60 En un aspecto, la solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I, I', II o III 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.

65 En un aspecto, la solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I, I', II o III 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.

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

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”), “uno o más” y “por lo menos uno” pueden utilizarse indistintamente.

La expresión “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 formas de ejecución que se presentan a continuación, los sustituyentes que pueden estar presentes y no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia indicada en el resumen de la invención.

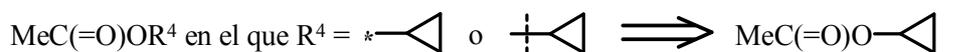
Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitoria, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos “comprende(n)” y “comprender” deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases “tienen por lo menos” o “incluyen por lo 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.

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.

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.

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:



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.

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.

La frase “forman juntos un sistema de anillo bicíclico” se emplea aquí para indicar que concurren en la formación de un anillo bicíclico, cada anillo puede estar formado por 4-7 átomos de carbono o 4-7 átomos de carbono y heteroátomos y puede ser saturado o insaturado.

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 %.

Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" 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. "fenilalquilo" indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquil-aminoalquilo" es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxiopropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetil), 3-hidroxiopropilo, 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 un resto aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

Ciertos 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 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 puedan 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 ($-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-$). Los dos últimos son especialmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterociclilo 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 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 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 $C(=O)R$, en la que R es alquilo aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término acilo C_{1-6} 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.

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 C_{1-10} " 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.

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 alquilenilo, que se define en esta descripción, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alquilenilo. 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 "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de modo similar, excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o a heteroarilo.

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.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilenilo" indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(CH_2)_n$) 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.

5 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.

15 El término "alcoxialquilo" se emplea aquí para indicar un resto R'R"-, en el que R' es un resto alcoxi ya definido antes y R" es un resto alquileo ya definido antes, dando por supuesto que el punto de unión del resto alcoxialquilo se halla en el resto alquileo. Alcoxialquilo C₁₋₆ indica un resto en el que la porción alquilo contiene 1-6 átomos de carbono, sin contar los átomos de carbono de la porción alcoxi del grupo. (Alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆ indica un grupo en el que la porción alquilo tiene 1-6 átomos de carbono y la porción alcoxi tiene 1-3 carbonos. Son ejemplos de ello: metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxibutilo, butiloxibutilo, t-butiloxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo, propiloxipentilo, incluidos sus isómeros.

20 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.

25 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.

El término "halógeno" o "halo" se emplea aquí para indicar flúor, cloro, bromo o yodo.

30 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 la materia ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menos acusado 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, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxicarbonilo 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 El término "heteroariloxi" se emplea aquí para indicar un resto -O-(heteroarilo), en el que heteroarilo tiene el significado ya definido.

50 El término "(hetero)arilo" se emplea aquí para indicar un resto arilo o heteroarilo, ya definidos.

55 Tal como se emplea aquí, el término "heterocicloalquilo", "heterociclilo" o "heterociclo" indica un resto cíclico saturado monovalente, que consta de uno o más anillo, 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, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo e imidazolinilo.

60 El término "heterocicloalquilo" se emplea aquí para indicar un grupo -O-(heterocicloalquilo), en el que heterocicloalquilo tiene el significado ya definido.

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

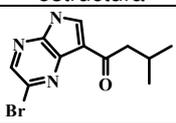
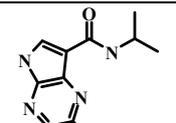
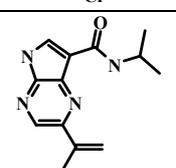
5 Las abreviaturas más empleadas incluyen: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), di-bencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-dodiclohexilcarbodiimida (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), iso-propanol (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), iso-propilo (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 trifluoracético (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).

En la siguiente tabla se recogen ejemplos de compuestos representativos contemplados por la presente invención y abarcados 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.

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.

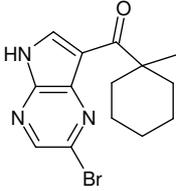
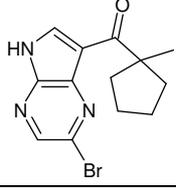
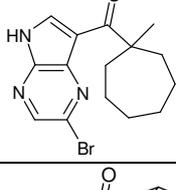
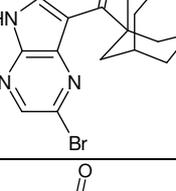
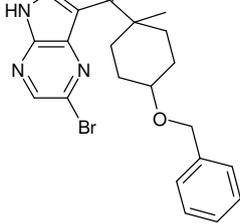
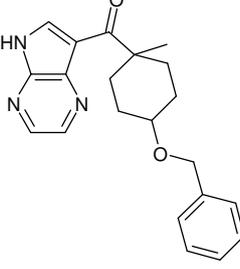
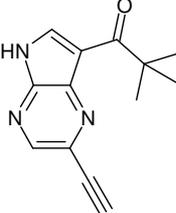
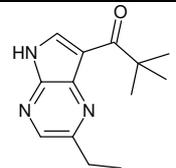
En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de la fórmula I.

45 Tabla 1

compuesto	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-1	1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona		183-187,5
I-3	isopropilamida del ácido 2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		278-279
I-4	isopropilamida del ácido 2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		

compuesto	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-5	isopropilamida del ácido 2-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		
I-6	1-(2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		209-210
I-7	(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclohexil)-metanona		
I-8	1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		213,0-214,0
I-9	1-(2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		
I-10	(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclopentil)-metanona		206,9-207,9
I-11	1-(2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		229,0-231,0
I-12	1-(2-etil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		215,0-216,0
I-13	1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-3-fenilpropan-1-ona		
I-14	1-[2-(1-hidroxi-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		

compuesto	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-15	1-[2-(1-hidroxi-2-metil-propil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-16	1-[2-(hidroxi-o-tolil-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-17	1-[2-(hidroxi-fenil-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-18	1-[2-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-19	1-[2-(hidroxi-piridin-3-il-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-20	(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-((3aS,6aS)-1-metil-octahidro-pentalen-1-il)-metanona		
I-21	(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-((1S,2S)-1,2-dimetil-ciclopentil)-metanona		

compuesto	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-22	(2-bromo-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-23	(2-bromo-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona		
I-24	(2-bromo-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-cicloheptil)-metanona		
I-25	adamantan-1-il-(2-bromo-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona		
I-26	(4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(2-bromo-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona		
I-27	(4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona		
I-28	1-(2-etil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		
I-29	1-(2-etil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		

compuesto	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-30	1-(2-isopropenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-31	1-(2-cloro-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-32	1-(2-bromo-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona		

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, 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 supositorio, 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.

5 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.

25 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 aquello que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, que es generalmente seguro, no tóxico y no indeseable biológicamente o de otro modo e incluye lo que es aceptable para uso farmacéutico veterinario así como humano.

35

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.

5 Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable” de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable del ingrediente activo, que esté ausente en la forma no salina y puede afectar incluso positivamente en la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente
10 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,
15 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.

25 Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas), 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
30 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,
35 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
40 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 las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o
60 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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
25 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
30 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.

35 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.

45 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
50 terapéutica.

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
55 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.

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
60 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
65 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

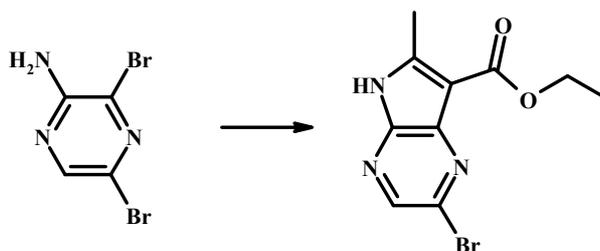
dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación 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 dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos en síntesis orgánica una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deben considerarse como una limitación del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplos

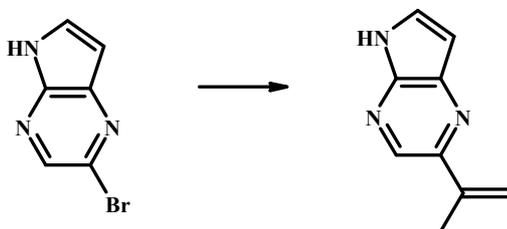
Ejemplo 1



25 2-bromo-6-metil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo

En un matraz se depositan 20 ml de N-metilpirrolidina anhidra y se introduce a 0°C el NaH del 60 % NaH (840 mg, 21 mmoles). Después de agitar durante 15 min se añade lentamente el acetoacetato de etilo (2,73 g, 10,8 mmoles). Después de agitar durante 20 min más se añade la 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (5,04 g, 20 mmoles). Se saca el reactor del baño de hielo y se calienta a 140°C durante 3 días. Se enfría la mezcla oscura a t.amb. y se diluye con éter de dietilo y agua. Se filtra la mezcla y se reparte. Se lava la fase orgánica con agua y después con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite rojo oscuro. Este se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (4:1 hexanos: EtOAc), obteniéndose 290 mg del 2-bromo-6-metil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo.

Ejemplo 2

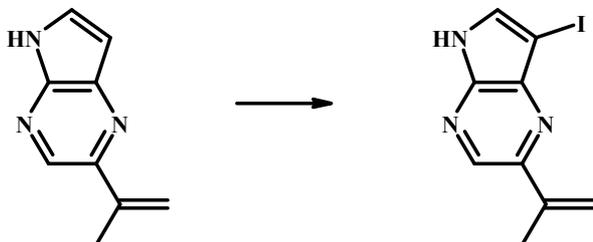


2-isopropenil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina

Se mezclan la 2-bromo-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina (400 mg, 2 mmoles), el ácido prop-1-en-2-ilborónico (190 mg, 2,2 mmoles), carbonato potásico (838 mg, 6 mmoles) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (249 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (40 ml) y agua (10 ml) y se calientan a 105°C durante 1 hora. Se vierte la mezcla reaccionante sobre acetato de etilo y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se purifican a través de gel de sílice, obteniéndose 134 mg del compuesto epigrafiado.

Se obtiene la 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina a partir de la 2-bromo-2H-pirrolo[2,3-b]pirazina con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos.

Ejemplo 3

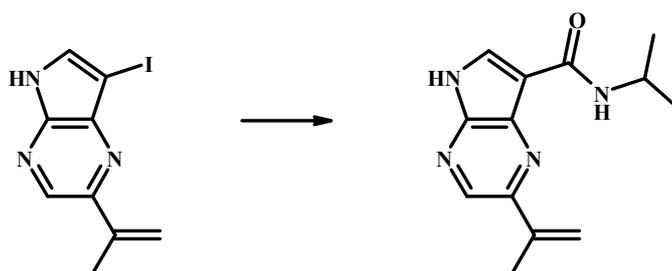


5 7-yodo-2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

Se disuelve la 2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3b]pirazina (89 mg, 0,56 mmoles) en DMF (5 ml) y se le añade hidróxido potásico (200 mg), después se le añade por goteo el yodo (199 mg, 0,78 mmoles) disuelto en DMF (1,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y después con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se eliminan los componentes volátiles a presión reducida. Se purifica la mezcla reaccionante en bruto a través de gel de sílice, obteniéndose 92 mg del compuesto epigrafiado.

10 Se obtiene la 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos y se protege con TIPS según los procedimientos generales descritos en estos ejemplos.

Ejemplo 4

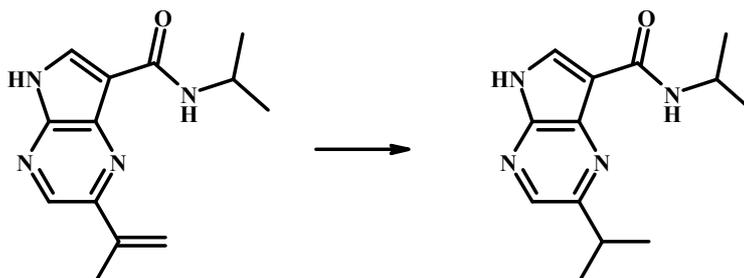


20 isopropilamida del ácido 2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

Se mezclan la 7-yodo-2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3b]pirazina (154 mg, 0,54 mmoles), acetato de paladio (6 mg, 0,03 mmoles) y xanthphos (17 mg, 0,03 mmoles) en DMF/tolueno (1:3, 5 ml). Se purga el matraz dos veces con argón y se hace burbujear monóxido de carbono a través de la mezcla en durante 1 min. Se añade la isopropilamina (128 mg, 2,16 mmoles) y se agita a 100°C durante 1 h. Después de 45 min se eliminan los componentes volátiles a presión reducida, se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua, se extrae dos veces, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se purifica a través de gel de sílice, obteniéndose 76 mg de la isopropilamida del ácido 2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3b]pirazina-7-carboxílico.

30

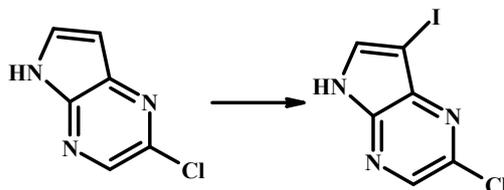
Ejemplo 5



isopropilamida del ácido 2-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

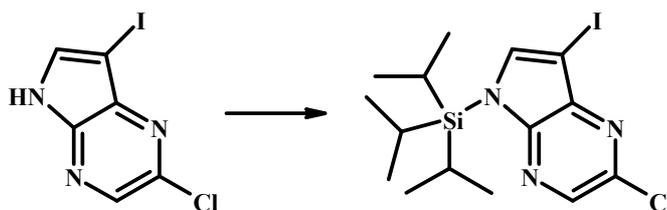
Se disuelve la isopropilamida del ácido 2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3b]pirazina-7-carboxílico (60 mg, 0,25 mmoles) en etanol (10 ml) y se le añade paladio sobre carbón (8 mg). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h en un hidrogenador Parr con una presión de hidrógeno de 55 psi, después se filtra a través de Celite. Se eliminan los componentes volátiles a presión reducida, obteniéndose 60 mg de la isopropilamida del ácido 2-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico.

Ejemplo 6



En atmósfera de argón se trata a 0°C una solución de la 2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,62 g, 4 mmoles) en 20 ml de dimetilformamida con hidróxido potásico (0,47 g, 8,4 mmoles, triturado) y se añade el yodo en porciones (1,03 g, 4 mmoles). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 10 m. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de bisulfito sódico. Se lava la fase acuosa con acetato de etilo cuatro veces, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, empleándose para la obtención del ejemplo siguiente.

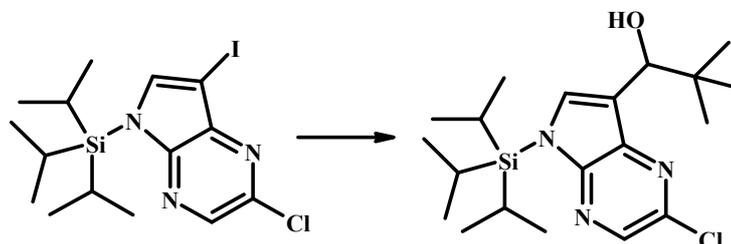
Ejemplo 7



2-cloro-7-yodo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

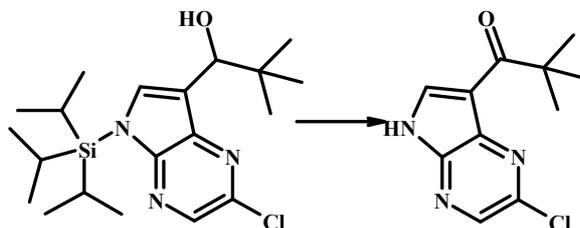
En atmósfera de argón y agitando a 0°C se trata una solución de la 2-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina del paso anterior en 30 ml de tetrahidrofurano con hexametildisilazida de litio (6 ml, 1 M en hexanos, 6 mmoles) y después con cloruro de triisopropilsililo (1,1 ml, 5,2 mmoles). Después de 30 min a 0°C se calienta la solución a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo al 20% en hexanos, se lava dos veces con agua y una vez con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra, se elimina el disolvente y se somete el residuo resultante a cromatografía flash con acetato de etilo al 2,5% en hexanos, obteniéndose la 2-cloro-7-yodo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1,68 g, 95% en el conjunto de los dos pasos).

Ejemplo 8



1-(2-cloro-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ol

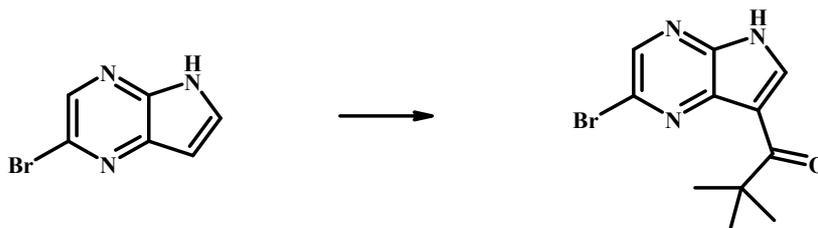
Se disuelve la 2-cloro-7-yodo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,56 g, 1,28 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano seco y se agita en atmósfera de argón mientras se enfría a -78°C. Con una jeringuilla se añade una solución de cloruro de isopropil-magnesio con cloruro de litio (3 ml, 1M, 3 mmoles). Pasados 10 min se añade en una porción el pivaldehído tal cual (0,325 ml, 3 mmoles, destilado). Después de 1 h a -78°C, se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, se diluye con acetato de etilo y se deja calentar a temperatura ambiente. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca la solución con sulfato magnésico, se filtra y se elimina el disolvente, empleando el residuo directamente para el paso siguiente.

Ejemplo 9

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

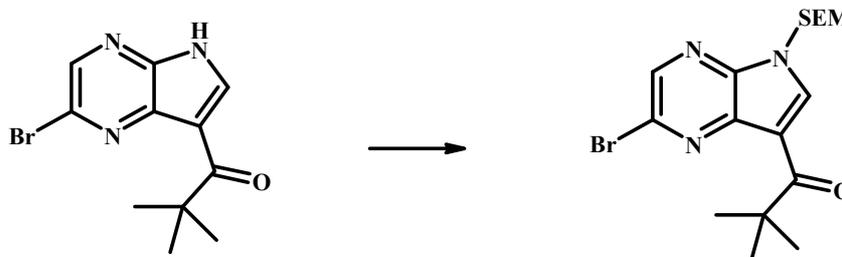
- 5 Se disuelve el residuo del ejemplo anterior en 30 ml de cloruro de metileno y se trata con el peryodinato de Dess-Martin (0,76 g). Pasados 10 min se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de bisulfito sódico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de seca con sulfato magnésico, filtrar y eliminar el disolvente se recoge el residuo en 30 ml de tetrahidrofurano y se trata con 10 gotas de hidróxido sódico 1 M y 10 gotas de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 2 h, se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra a presión reducida. Por cromatografía flash empleando como eluyente acetato de etilo al 20% en hexanos se obtiene la 1-(2-cloro-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona deseada (0,18 g, 59% para el conjunto de pasos). Este material es un sólido, de p.f. = 209-210 °C.

15

Ejemplo 10

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

- 20 A una suspensión de 5-bromo-4,7-diazaindol (1,97 g, 9,95 mmoles) en 40 ml de diclorometano se le añade a 0-5°C el cloruro de dietil-aluminio (1,0 M en hexano, 30 ml, 30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 30 min y después se le añade el cloruro de pivaloilo (12 ml, 97 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo y se agita durante 15 h, después se enfría a 0-5°C. Se le añade con cuidado una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 ml) y se reparte la mezcla entre 300 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y 300 ml de acetato de etilo. Se filtra la mezcla a través de un cartucho de Celite y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 300 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc del 20 al 60% en hexanos) se obtienen 2,50 g (89%) de la 1-(2-bromo-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido blanco mate.

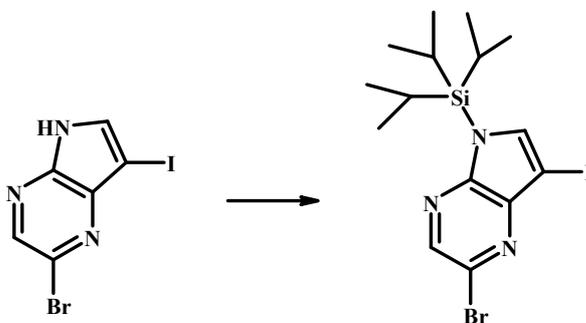
30 Ejemplo 11

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

- 35 Se añade a 0-5°C el hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,019 g, 0,48 mmoles) a una solución agitada de 1-(2-bromo-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,094 g, 0,33 mmoles) en 1,5 ml de N,N'-dimetilformamida. Se agita a 0-5°C la mezcla burbujeante amarilla durante 15 min, después se le añade el cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,075 ml, 0,42 mmoles). Se agita la mezcla amarilla turbia resultante a t.amb. durante 3 h y se reparte entre 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente con dos

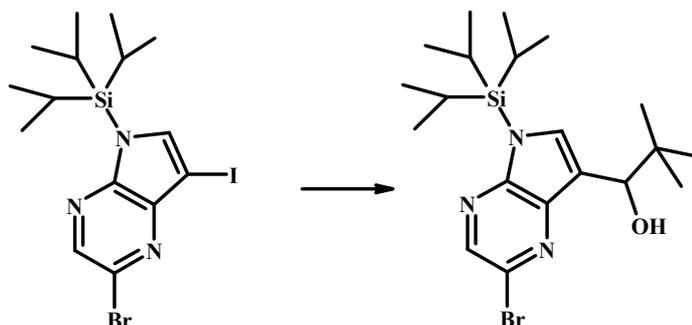
porciones de 10 ml de agua y 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, quedando un aceite anaranjado. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc al 10% en hexanos) se obtienen 0,129 g (93%) de la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona ligeramente impura, en forma de aceite amarillo, que se emplea sin más purificación.

5

Ejemplo 12

2-bromo-7-yodo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

- 10 Se disuelven 2,4 g de 2-bromo-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (7,4 mmoles, 1 eq.) en 74 ml de tetrahidrofurano. Se enfría el matraz en un baño de hielo y se le añaden por goteo 8 ml de bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1M en hexanos, 8 mmoles, 1,08 eq.). Se agita la solución reaccionante a temperatura ambiente durante 20 min. Se enfría en un baño de hielo y se le añaden lentamente 1,7 ml cloruro de triisopropilsililo (7,94 mmoles, 1,07 eq.). Después de 1 h a temperatura ambiente se añaden más bis(trimetilsilil)amida de litio (0,4 ml, 0,4 mmoles, 0,05 eq.) y cloruro de triisopropilsililo (0,2 ml, 0,9 mmoles, 0,12 eq.). Pasada 1 h más, la reacción ha finalizado. Se enfría el matraz en un baño de hielo y se le añaden acetato de etilo, agua y una solución de bicarbonato sódico. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una vez más con acetato de etilo. Se lavan las fases de acetato de etilo con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), obteniéndose 2,3 g (64%) de producto y 0,84 g de material de partida (35%).
- 15
- 20

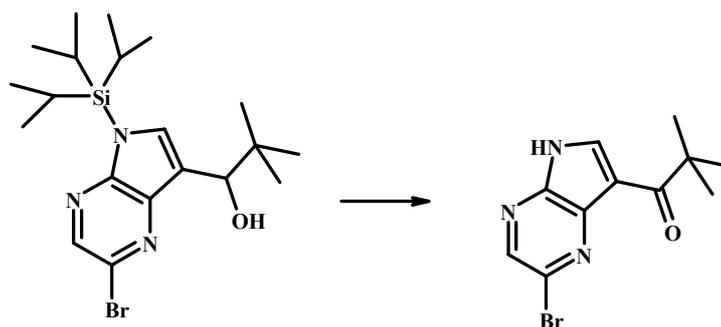
Ejemplo 13

1-(2-bromo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

25

- Se disuelven 2,05 g de 2-bromo-7-yodo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (4,28 mmoles, 1 eq.) en 60 ml de tetrahidrofurano seco. Se enfría la solución en un baño de acetona/hielo seco en atmósfera de argón. Se añaden 1,91 ml de butil-litio (solución 2,13 M en hexanos, 4,07 mmoles, 0,95 eq.). Pasados 30 s se añaden rápidamente 1,16 ml de trimetilacetaldehído (destilado, 10,71 mmoles, 2,5 eq.). Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min, se trata por adición de una solución de cloruro amónico y se agita a temperatura ambiente. Se añaden acetato de etilo y agua a la mezcla reaccionante y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa una vez más con acetato de etilo, se lavan las fases de acetato de etilo con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), obteniéndose 0,39 g (20%) de producto y 0,64 g de producto acetal (27%). Ambos compuestos se emplean para la reacción siguiente.
- 30
- 35

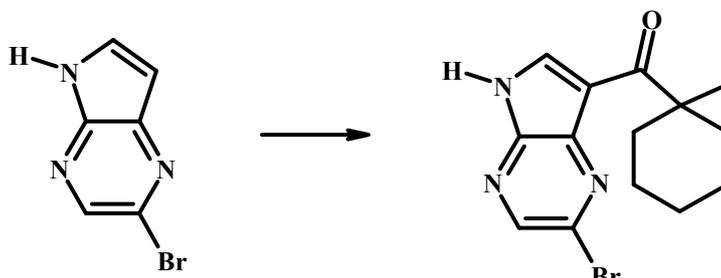
Ejemplo 14



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

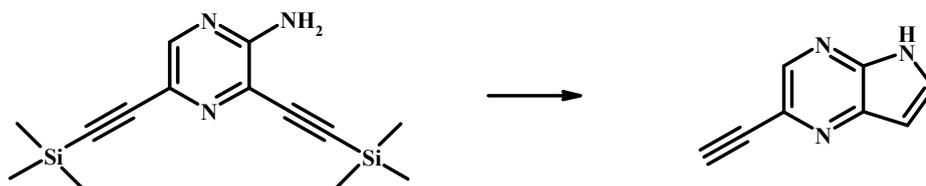
Se disuelven 0,4 g de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ol (0,9 mmoles, 1 eq.) en 9 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 1,8 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1M en THF, 1,8 mmoles, 2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de horas, la reacción ha finalizado y se añaden agua, una solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces más con acetato de etilo. Se lavan las fases de acetato de etilo con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran, formándose un residuo.

Se disuelve el residuo de la desprotección de 2,2 mmoles del compuesto de partida se disuelve en 22 ml de diclorometano. Se le añaden 1,02 g de peryodinano de Dess-Martin (2,4 mmoles, 1,1 eq.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Después de una hora se procesa la mezcla reaccionante por adición de agua, una solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo una vez más. Se lavan las fases de acetato de etilo con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), obteniéndose 0,53 g (85%) de producto.

Ejemplo 15

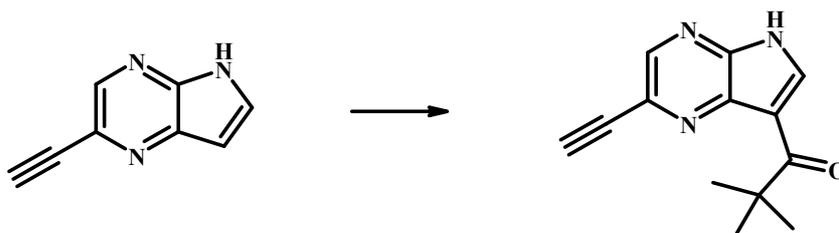
(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona

En atmósfera de N_2 se enfría a $0^\circ C$ una suspensión de la 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (104 mg, 0,53 mmoles) en diclorometano anhidro (3 ml). Se añade rápidamente el cloruro de dietil-aluminio (1M en hexanos, 1,57 ml, 1,57 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos. Se añade por goteo el cloruro de 1-metil-ciclohexanocarbonilo (844 mg, 5,3 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a $0^\circ C$ y se trata con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se concentra la solución bifásica y se extrae la solución acuosa remanente con acetato de etilo (3x). Se recogen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite verdoso. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente EtOAc del 20 al 50% en hexanos, obteniéndose 144 mg (85%) de la (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona en forma de sólido ligeramente amarillo, de p.f. = $198-199^\circ C$, M+H = 322.

Ejemplo 16

Se añade por goteo el tert-butóxido potásico (1,0 M en tetrahidrofurano, 45,6 ml, 45,6 mmoles) a una solución de 3,5-bis-trimetilsilaniletinil-pirazin-2-ilamina (4,36 g, 15,2 mmoles) en 60 ml de tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo, se agita durante 15 h, se deja enfriar a t.amb. y se trata con 100 ml de agua. Se diluye la mezcla resultante con 250 ml de acetato de etilo y se filtra a través de un cartucho de Celite, enjuagando con 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. Se separan las fases del líquido filtrado, se lava la fase orgánica sucesivamente con dos porciones de 200 ml de agua y 200 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose 0,911 g (42%) de la 2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de sólido marrón impuro, que se emplea sin más purificación.

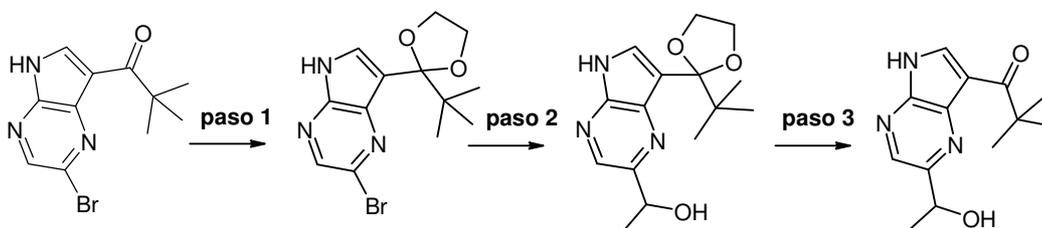
10 Ejemplo 17



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

Se añade a 0-5°C el cloruro de dietil-aluminio (1,0 M en hexanos, 19,1 ml, 19,1 mmoles) a una suspensión de la 2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina impura (0,911 g, 6,36 mmoles) en 25 ml de diclorometano. Se agita la mezcla a 0-5°C durante 30 min y se añade lentamente el cloruro de pivalóilo (7,8 ml, 63,6 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo y se agita durante 6 h, después se enfría a 0-5°C. Se añade con cuidado una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), se diluye la mezcla resultante con 100 ml de acetato de etilo y se filtra a través de un cartucho de Celite, enjuagando con acetato de etilo y agua. Se separan las fases del líquido filtrado y se extrae la fase acuosa con 250 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, quedando un residuo. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc del 20 al 60% en hexanos) se obtienen 0,180 g (12%) de la 1-(2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido marrón.

Ejemplo 19



25 1-[2-(1-hidroxi-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

Paso 1

Se disuelve parcialmente la 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (1,5 g, 5,3 mmoles) en 18 ml de tolueno y se le añaden etilenglicol (0,9 ml, 15,9 mmoles) y después ácido p-toluenosulfónico hidratado. Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo en una trampa del tipo Dean-Stark durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden una solución de cloruro amónico, agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces 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. Después de filtrar y concentrar se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), obteniéndose 1,44 g (83 %) de la 2-bromo-7-(2-tert-butil-[1,3]dioxolan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina.

Paso 2

Se disuelve la 2-bromo-7-(2-tert-butil-[1,3]dioxolan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,2 g, 0,61 mmoles) en 6 ml de tetrahidrofurano. Se añade hidruro sódico (49 mg, 1,22 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agita la mezcla durante 15 min. Se enfría la mezcla en un baño de acetona/hielo seco y se le añade lentamente butil-litio (0,37 ml, 0,92 mmoles, solución 2,5 M en hexanos). Después de 5 min se añade el acetaldehído (85 µl, 1,52 mmoles). Pasada 1 h más se añade una solución de cloruro amónico, después agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa 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. Después de filtrar y concentrar se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (metanol/diclorometano), obteniéndose 109 mg (61 %) del 1-[7-(2-tert-butil-[1,3]dioxolan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-etanol. (M+H)⁺ = 292.

Paso 3

Se disuelve el 1-[7-(2-tert-butil-[1,3]dioxolan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-etanol (105 mg, 0,36 mmoles) en 4 ml de 1,4-dioxano. Se añade ácido clorhídrico 3M (1,2 ml) y se agita la mezcla durante 18 h. Se neutraliza la mezcla reaccionante por adición de una solución de bicarbonato sódico, después se añaden acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa 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. Después de filtrar y concentrar se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (metanol/diclorometano) y se recristaliza en acetato de etilo/hexanos, obteniéndose 65 mg (73 %) de producto, de p.f. = 152-155°C, (M+H)⁺ = 248.

- 10 Aplicando los procedimientos generales descritos en estos ejemplos se obtienen los compuestos siguientes:
 1-[2-(1-hidroxi-2-metil-propil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Se sustituye el isobutiraldehído por el acetaldehído en el paso 2; de p.f. = 148-150°C, (M+H)⁺ = 276. Isopropilamida del ácido 7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico. Se sustituye el dióxido de carbono por acetaldehído en el paso 2. Después se aplican los procedimientos generales descritos en estos ejemplos, se emplea la isopropilamina y se continúa con el paso 3; de p.f. = 206-208°C, (M+H)⁺ = 289. 1-(2-acetil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona. Se trata el producto del paso 3 con el peryodinato de Dess-Martin con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos; de p.f. = 221-223°C, (M+H)⁺ = 246.

- 20 1-(2-isobutil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona. Se trata la 1-[2-(1-hidroxi-2-metil-propil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona con el peryodinato de Dess-Martin, con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos; de p.f. = 233-235°C, (M+H)⁺ = 274.

- 25 1-[2-(hidroxi-o-tolil-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Se emplea el o-tolualdehído en lugar del acetaldehído en el paso 2; de p.f. = 181-183°C, (M+H)⁺ = 324.

- 1-[2-(hidroxi-fenil-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Se emplea el benzaldehído en lugar del acetaldehído en el paso 2; de p.f. = 168-170°C, (M+H)⁺ = 310.

- 30 2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-benzoil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Se trata la 1-[2-(1-hidroxi-o-tolil-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona con el peryodinato de Dess-Martin, con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos; de p.f. = 152-154°C, (M+H)⁺ = 322.

- 35 1-(2-benzoil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona. Se trata la 1-[2-(1-hidroxi-fenil-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona con el peryodinato de Dess-Martin, con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos; de p.f. = 190-192°C, (M+H)⁺ = 308.

- 1-[2-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Se emplea el 4-piridinacarboxaldehído en lugar del acetaldehído en el paso 2; de p.f. = 189,1-194,9°C, (M+H)⁺ = 311.

- 40 1-[2-(hidroxi-piridin-3-il-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Se emplea el 3-piridinacarboxaldehído en lugar del acetaldehído en el paso 2; de p.f. = 192-194°C, (M+H)⁺ = 311.

- 45 2,2-dimetil-1-[2-(piridina-4-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Se trata la 1-[2-(1-hidroxi-piridin-4-il-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona con el peryodinato de Dess-Martin, con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos; de p.f. = 218-220°C, (M+H)⁺ = 309.

- 50 2,2-dimetil-1-[2-(piridina-3-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Se trata la 1-[2-(1-hidroxi-piridin-3-il-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona con el peryodinato de Dess-Martin, con arreglo a los procedimientos generales descritos en estos ejemplos; de p.f. = 218-220°C, (M+H)⁺ = 309.

Ejemplo 20

(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-cicloheptil)-metanona

- 55 En atmósfera de N₂ se enfría a 0°C una suspensión de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (100 mg, 0,505 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml). Se añade rápidamente el cloruro de dietil-aluminio (1M en hexanos, 1,50 ml, 1,50 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos. Se añade por goteo el cloruro de 1-metil-cicloheptanocarbonilo (882 mg, 5,05 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se concentra la solución bifásica y se extrae con acetato de etilo la solución acuosa restante. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose un sólido marrón pálido. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente EtOAc del 19 al 74 % en hexano, obteniéndose 55 mg (32 %) de la (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-cicloheptil)-metanona en forma de sólido blanco, de p.f. 197,7-198,2°C, (M+H)⁺ = 336.

- 65 Ejemplo 21

cloruro de 2-benciloxi-1-metil-ciclohexanocarbonilo

5 Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución del ácido 4-benciloxi-1-metil-ciclohexanocarboxílico (1,71 g, 6,89 mmoles) en cloruro de tionilo (10 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con alto vacío, obteniéndose 1,84 g del cloruro de 2-benciloxi-1-metil-ciclohexanocarbonilo en forma de aceite amarillo.

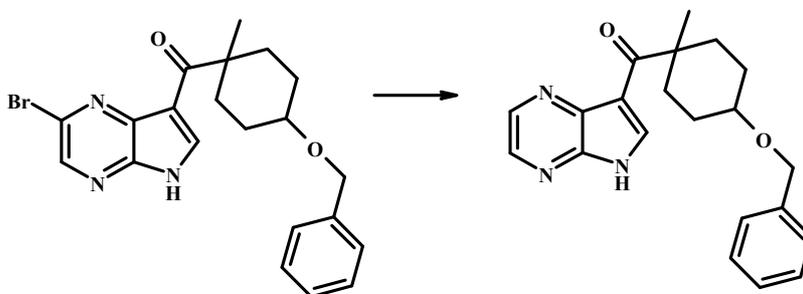
Ejemplo 22

(4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona

10 Se trata por goteo una solución de la 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (531 mg, 2,68 mmoles) y cloruro de 4-benciloxi-1-metil-ciclohexanocarboxilo (2,15 g, 8,05 mmoles) en tolueno anhidro (16 ml) con Et₂AlCl (1M en hexanos, 5,36 ml, 5,36 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo (3x). Se recogen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite marrón oscuro.

15 Por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente Et₂O del 0 al 50 % en DCM se obtienen 205 mg (18 %) de la (4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona en forma de sólido amarillo pálido. M-H = 426.

Ejemplo 23



20 (4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona

Con una presión de H₂ de 1 atm se hidrogena durante 2 días una solución de la (4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona (13 mg, 0,03 mmoles), KOH (1 mg, 0,02 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (10 mg) en EtOH (8 ml). Se filtra la mezcla reaccionante a través de un cartucho de Celite empleando THF y DCM. Se concentra el líquido filtrado, quedando un sólido blanco, que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente Et₂O del 0 al 70 % en DCM, obteniéndose 9 mg (882 %) de la (4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona en forma de sólido blanco; M+H= 350.

30 Información sobre el ensayo de la JAK

Determinación de IC₅₀ de inhibición de la quinasa de Janus (JAK)

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)

35 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:

40 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.

formato de ensayo: se mide la actividad de las tres quinasas 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.

45 Método experimental

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%.

50 Se preincuban los compuestos con la enzima (0,5 nM JAK3, 1 nM JAK2, 5 nM JAK1) durante 10 minutos. 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 μ M y una concentración de péptido de 50 μ M.

5 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.

10 Se vierten 25 μ l de las reacciones terminadas sobre 150 μ l de una suspensión al 7,5% (v/v) de estreptavidina-esferillas recubiertas con Sepharose en 1x solución salina tamponada con fosfato sin $MgCl_2$ y sin $CaCl_2$ que contiene 50mM de EDTA en placas filtro MultiScreen-BV 1,2 μ m de 96 hoyos.

15 Después de una incubación de 30 minutos se lavan las esferillas en vacío con los tampones siguientes:
de 3 a 4 lavados con 200 μ l de NaCl 2M.
de 3 a 4 lavados con 200 μ l de NaCl 2M más 1% (v/v) de ácido fosfórico.
1 lavado con agua.

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

20 Se añaden 70 μ l 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.

Los resultados IC_{50} representativos se recogen en la siguiente tabla II.

Tabla II

Compuesto	IC_{50} h-jak2-sf21-c	IC_{50} h-jak3-sf21-c
I-3	3,5358	3,8826
I-21	2,7526	1,493155
I-25	1,0478	0,2855

25 Información sobre el ensayo SYK

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

30 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 IC_{50} con 8 muestras que representan 10 diluciones semilog y un volumen de reacción de 40 μ l. Este ensayo mide la incorporación de γ ATP- P^{33} 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.

35 Placas de ensayo: placas filtro MultiScreen 0,65 μ m 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)

40 Compuestos: 10 mM en sulfóxido de dimetilo 100% (DMSO), conc. final del compuesto: 0,003-100 μ M 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 μ M.

45 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 20mM, conc. final = 5,0 μ M.

ATP: adenosina-5'-trifosfato 20 mM, (ROCHE, nº de cat. 93202720), concentración final = 20 μ M

50 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%

55 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

$MgCl_2 \times 6H_2O$: MERCK, nº de cat. 105833.1000, concentración final = 10 mM

ES 2 369 826 T3

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

5 Tampón de lavado de las esferillas: 10 g/l PBS (solución salina tamponada con fosfato) con NaCl 2M + 1% de ácido fosfórico.

Método experimental

10 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.

15 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 γATP-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.

20 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".

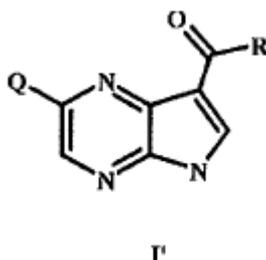
Se calcula el porcentaje de inhibición en base a la proporción de enzima no inhibida:
% inhibición= 100 / (1 + (IC₅₀/conc. inhibidor)ⁿ)

25 Se calcula la IC₅₀ empleando un ajuste de curva no lineal con el programa informático XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK).

30 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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I'



5 en la que:

R es R¹, R², R³ o R⁴;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{1a};

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

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

R^{1c} es -C(=O)O(R^{1f}), -C(=O)(CH₂)_m(R^{1e}), -O(CH₂)_m(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}) o -S(=O)(R^{1f}), alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, amido, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi o heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido por uno o más R^{1d};

R^{1d} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, amino, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

15 R^{1e} es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{1f} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es el número 0, 1 ó 2;

R² es N(R^{2a})₂;

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

cada R^{2b} es con independencia alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquileno, opcionalmente sustituido 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-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2f};

cada R^{2f} es con independencia H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

cada R^{2g} es con independencia H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o fenilo;

30 R³ es -C(=O)R^{3a};

R^{3a} es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo o N(R^{3b})₂;

cada R^{3b} es con independencia H o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es -O(R^{4a});

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

35 R^{4b} es alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{4c};

R^{4c} es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

Q⁴ es Q^{4a} o Q^{4b};

Q^{4a} es halógeno;

40 Q^{4b} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino o haloalquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{4c};

Q^{4c} es Q^{4d} o Q^{4e};

cada Q^{4d} es con independencia halógeno, hidroxilo o ciano;

45 cada Q^{4e} es con independencia alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{4f};

cada Q^{4f} es con independencia hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, oxo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o amino;

con la condición de que cuando R es R⁴, R⁴ es -O(R^{4a}), R^{4a} es H y Q⁴ es Q^{4a}, entonces Q^{4a} no sea H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

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-C₆, con preferencia tert-butilo.

55 4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹ es cicloalquilo.

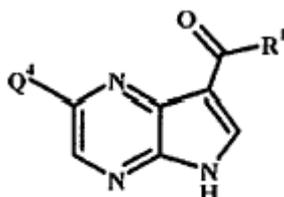
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es R² y R² es NH(R^{2a}) y R^{2a} es R^{2b}, R^{2b} es de preferencia alquilo C₁-C₆.

6. Un compuesto elegido entre el grupo formado por:

- 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona;
- isopropilamida del ácido 2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- isopropilamida del ácido 2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- isopropilamida del ácido 2-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 1-(2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-(2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona;
- 1-(2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-(2-etil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propan-1-ona;
- 1-[2-(1-hidroxi-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(1-hidroxi-2-metil-propil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(hidroxi-o-tolil-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(hidroxi-fenil-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(hidroxi-piridin-3-il-metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-((3aS,6aS)-1-metil-octahidro-pentalen-1-il)-metanona;
- (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-((1S,2S)-1,2-dimetil-ciclopentil)-metanona;
- (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona;
- (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-cicloheptil)-metanona;
- adamantan-1-il-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona;
- (4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona;
- 1-(2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-(2-isopropenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-(2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona; y
- 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona.

5

7. Un compuesto de la fórmula II



II

en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido 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)_m(R^{1e}), -O(CH₂)_m(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}) o -S(=O)(R^{1f}), alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, amido, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi o heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido por uno o más R^{1d};

R^{1d} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, amino, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

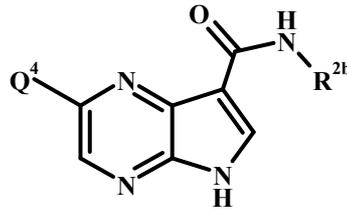
R^{1e} es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{1f} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es el número 0, 1 ó 2 y

Q⁴ es como se ha definido según la reivindicación 1.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la fórmula III:



III

en la que:

- 5 R^{2b} es con independencia alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquileo, opcionalmente sustituido 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-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2f} ;
- 10 cada R^{2f} es con independencia H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;
- cada R^{2g} es con independencia H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o fenilo y Q^4 tiene el significado definido la reivindicación 1.

15 9. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.

10. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para para el uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.