

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 589**

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: **09713678 .2**  
96 Fecha de presentación: **16.02.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2250172**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2010**

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

30 Prioridad:  
**25.02.2008 US 31035 P**  
**22.01.2009 US 146496 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.12.2011**

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;**  
**KONDRU, Rama, K.;**  
**LOU, Yan;**  
**OWENS, Timothy, D.;**  
**PARK, Jaehyeon;**  
**SMITH, David, Bernard;**  
**SOTH, Michael y**  
**YANG, Hanbiao**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 370 589 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de pirrolopirazina quinasa

5 La presente invención, se refiere al uso de nuevos derivados de pirrolopirazina, los cuales son inhibidores de SYK e inhiben de una forma selectiva, la JAK3, y son de utilidad para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

10 Las proteínas quinastas, constituyen una de las familias más grandes de las enzimas humanas, y regulan muchos procesos distintos de señalización, mediante la adición de grupos fosfatos a las proteínas; de una forma particular, proteínas de fosforilato de tirosina quinasa sobre la porción alcohol de los residuos de tirosina. Las familias de tirosina quinasa, incluyen a los miembros que controlan el crecimiento celular, la migración y la diferenciación. La actividad quinasa anormal, se ha venido visto implicada en una gran variedad de enfermedades, incluyendo a los cánceres, las enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Puesto que, las proteínas quinastas se encuentran entre 15 los reguladores clave de la señalización celular, éstas proporcionan un medio para modular la función celular con reducidos inhibidores moleculares de la actividad quinasa y, así, de este modo, se convierten en unos buenos objetivos o dianas de diseño de fármacos. Adicionalmente, además del tratamiento mediatizado mediante quinastas, los inhibidores selectivos y eficientes de la actividad quinasa, son de utilidad para la investigación de procesos de señalización celular y para la identificación de otros objetivos o dianas celulares de interés terapéutico.

20 El documento de patente internacional WO 2006 / 112 828 A1, da a conocer derivados de orzaindol, como inhibidores de quinasa p38. (Annu. Rev. Immunol. 16 (1998), páginas 293-322).

25 Las JAKs (quinastas de Janus), son una familia de proteínas tirosina quinasa citoplásmicas, incluyendo las JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las JAKs, se encuentra asociada, de una forma preferente, con la porción intracitoplásmica de los receptores de citocina discretos (Annu. Rev. Immunol. 16 (1998), páginas 293 – 322). Las JAKs, se activan siguiendo la unión o enlace de ligandos, e iniciando la señalización, mediante receptores de citosina fosforilantes, los cuales, en sí mismos, se encuentran desprovistos de actividad quinasa intrínseca. La fosforilación, crea sitios de interacción en los receptores para otras moléculas conocidas como proteínas STAT 30 (transductores de señal y activadores de transcripción) y las JAKs fosforiladas, unen varias proteínas STAT. Las proteínas STAT, ó STATs, son proteínas de unión de DNA, activadas mediante fosforilación de residuos de tirosina, y funcionan, ambas, como moléculas de señalización y factores de transcripción, y finalmente, se unen a secuencias específicas de DNA, en los promotores de genes citocino-sensibles. (Leonard et al., (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105 : 877 - 888).

35 La señalización de JAK/STAT, se ha venido viendo implicada en la mediación de muchas respuestas inmunes anormales, tales como la alergia, el asma, las enfermedades autoinmunes, tales como el rechazo (alográfico) de trasplantes, artritis reumatoidea, esclerosis lateral amiotrópica y esclerosis múltiple, así como también en malignidades sólidas y hematológicas tales como la leucemia y los linfomas.

40 Así, de este modo, los JAKs y STATs, son componentes de múltiples trayectorias de transducción de señal, potencialmente entrelazadas (Oncogene 19 (2000), páginas 5662 - 5679), los cual indica la dificultad de enfocar como objetivo, de una forma específica, un elemento de la trayectoria JAK – STAT, sin interferir con otras trayectorias de transducción de señal.

45 Las quinastas JAK, incluyendo la JAK3, se expresan de una forma abundante en células leucémicas procedentes de niños con leucemia linfoplástica, la forma más común del cáncer de la infancia, y estudios realizados, han correlacionado la activación de STAT, en ciertas células con señales que regulan la apoptosis. (Demoulin et al., (1996), Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlander et al., (1997), Blood. 89:4146-52; Kaneko et al., (1997), Clin. Exp. 50 Immun. 109:185-193; y Nakamura et al.,(1996), J. Biol. Chem. 271: 19483-8). Éstas son también conocidas, como siendo importantes par la diferenciación, función y supervivencia de linfocitos. La JAK3, de una forma particular, juega un rol interpretativo esencial en la función de linfocitos, macrófagos, y mastocitos. Dada la importancia de esta quinasa JAK, los compuestos que modulan la trayectoria de las JAK, incluyendo a aquéllos que son selectivos para la JAK3, pueden ser de utilidad para tratar enfermedades o condiciones en donde se encuentre involucrada la 55 función de linfocitos, macrófagos, o mastocitos (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). Las condiciones, en donde, la objetivación como diana de la trayectoria de las JAK o modulación de las quinastas JAKs, de una forma particular, la JAK3, se contemplan como siendo terapéuticamente útiles, incluyen a la leucemia, el linfoma, el rechazo de trasplantes (como por ejemplo, el rechazo de un trasplante de páncreas, aplicaciones de trasplante de islotes de páncreas, aplicaciones de trasplante de médula ósea (como por ejemplo, enfermedad del injerto versus huésped), enfermedades autoinmunes (como por ejemplo, la diabetes), y la inflamación (como por ejemplo, asma, reacciones alérgicas). Las condiciones que pueden beneficiarse para la inhibición de la JAK3, se discuten, en mayor detalle, abajo, a continuación.

65 No obstante, como contraste a la expresión relativamente omnipresente de JAK1, JAK2 y Tyk2, la JAK3 tiene una expresión mucho más restringida y regulada. Mientras que, algunas de las JAKs (JAK1, JAK2, Tyk2), se utilizan mediante una variedad de receptores de citocina, la JAK3, se utiliza únicamente mediante citocinas que contienen

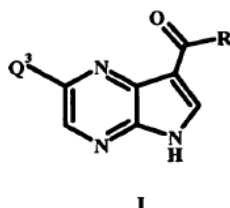
- un  $\gamma$ c en su receptor. La JAK3, por lo tanto, juega un rol interpretativo en la señalización de citocinas cuyo receptor mostraba el compromiso de usar una cadena gamma común; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. La JAK1, interactúa, entre otros, con los receptores para citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21, mientras que, el JAK2, interactúa, entre otros, con los receptores para IL-9 y TNA-alfa. En la unión o enlace de ciertas citocinas a sus receptores (como por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21), acontece una oligomerización de receptores, dando como resultado el hecho de que, colas citoplásmicas de quinasas JAK asociadas, se pongan en proximidad, y facilitando la transforilación de residuos de tirosina en la quinasa JAK. La transforilación, tiene como resultado la activación de la quinasa JAK.
- Estudios realizados sobre animales, han sugerido el hecho de que, la JAK3, no únicamente juega un rol interpretativo crítico en la maduración de linfocitos B y T, sino que, además, la JAK3, se requiere, de una forma constitutiva, para mantener la función de las células T. La modulación de la actividad inmune, a través de este nuevo mecanismo, puede probar la utilidad en el tratamiento de los trastornos proliferativos de células T, tales como el rechazo de trasplantes y las enfermedades autoinmunes.
- De una forma particular, la JAK3, se ha venido visto implicada en una variedad de procesos biológicos. Así, por ejemplo, la proliferación y supervivencia de mastocitos mûridos inducida por IL-4e e IL-9, ha mostrado ser dependiente en la señalización de JAK3 y la cadena gama (Suzuki et al., (2000), Blood 96:2172-2180). La JAK3, juega también un rol interpretativo crucial en las respuestas de desgranulación de mastocitos mediatizada por receptores IgE (Malaviya et al., (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813), y la inhibición de quinasa JAK3, ha mostrado prevenir las reacciones de hipersensibilidad del tipo I, incluyendo la anafilaxis (Malaviya et al., (1999), J. Biol. Chem. 274:27028-27038). La inhibición de la JAK3, ha mostrado también tener como resultado una supresión inmune para el rechazo alógráfico (Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33:3268-3270). Las quinasas JAK3, se han venido también visto implicadas en el mecanismo involucrado en las etapas tempranas y tardías de la artritis reumatoidea (Muller-Ladner et al., (2000), J. Immunol. 164:3894-3901); la esclerosis lateral amiotrófica familiar (Trieu et al., (2000), Biochem Biophys. Res. Commun. 267:22-25); la leucemia (Sudbeck et al.; (1999), Clin. Cancer Res. 5:1569-1582); la micosis fungoide, una forma de linfoma de las células T (Nielsen et al., (1997), Prac. Natl. Acad. Sci. USA 94:6764-6769); y el crecimiento celular anormal (Yu et al., (1997), J. Immunol. 159:5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), Immunity 10:105-115).
- Los inhibidores de JAK3, son de utilidad en terapias, como agentes inmunodepresores para trasplantes de órganos, al xeno-trasplatación, el lupus, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoidea, la psoriasis, la diabetes del tipo I, y las complicaciones procedentes de la diabetes, el cáncer, el asma, la dermatitis atópica, los trastornos tiroideos autoinmunes, la colitis ulcerante, la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Alzheimer, la leucemia, y otras indicaciones, en donde, la inmunodepresión, sería deseable.
- La expresión no hematopoyésica de las JAK3, se ha reportado, también, si bien, el significado funcional de ésta, debe todavía clarificarse (J. Immunol. 168 (2002), páginas 2475-2482). Puesto que, los trasplantes de la médula ósea para SCID, son curativos (Blood 103 (2004), páginas 2009-2018), parece poco probable el hecho de que, la JAK3, tenga funciones no redundantes esenciales en otros tejidos u órganos. Así, de este modo, como contraste de otras dianas objetivadas de fármacos inmunosupresores, la distribución restringida de las JAKs, se ha convertido en atractiva. Los agentes que actúan en las dianas moleculares con expresión limitada al sistema inmune, podría conducir a un óptimo factor de relación eficacia : toxicidad. La objetivación como diana de las JAK3, ofrecería, por lo tanto, teóricamente, una inmuno-supresión, allí en donde fuese necesario (es decir, en células que participan activamente en respuestas inmunes), sin tener como resultado cualesquiera efectos fuera de estas poblaciones celulares. Si bien las respuestas inmunes se han descrito ya en varias cepas de STAT<sup>-/-</sup> (J. Investig. Med. 44 (1996), páginas 304-311; Curr. Opin. Cell Biol. 9 (1997), páginas 233-239), la distribución onnipotente de las STATs, y el hecho consistente en que, tales tipos de moléculas, carecen de actividad enzimática que podría objetivarse como diana con inhibidores de moléculas pequeñas, ha contribuido a su no selección, como dianas clave par la inmunosupresión.
- La SYK (tirosina quinasa esplénica), es una tirosina quinasa no receptora, la cual es esencial para la activación de las células B, mediante la señalización de BCR. La SYK, se convierte en activada, después de la unión a BCR fosforilado, y así, de este modo, éstas inician los acontecimientos tempranos de señalización, a continuación de la activación de BCR. Los ratones deficientes en SYK, exhiben un bloqueo temprano en el desarrollo de las células B (Cheng et al. Nature 378: 303, 1995; Turner et al. Nature 378:298, 1995). Así, por lo tanto, la inhibición de la actividad enzimática de la SYK en células, se propone como un tratamiento para la enfermedad autoinmune, a través de sus efectos en la producción de autoanticuerpos.
- Adicionalmente al rol interpretativo de las SIY en la señalización de BCR y la activación de células B, ésta juega también un rol interpretativo clave, en la desgranulación de mastocitos mediatizada mediante FcεRI y la activación eosinófilica. Así, de este modo, la SIK, se encuentra implicada en los trastornos alérgicos, incluyendo el asma (revisado en Wong et al. Expert Opin Investig Drugs 13:743, 2004). La SYK, se une a la cadena gamma fosforilada de FcεRI, vía su dominio SH2, y es esencia para la señalización corriente abajo (Taylor et al. Mol. Cell. Biol. 15:4149, 1995). Los mastocitos deficientes en SYK, demuestran una desgranulación defectuosa, una secreción de

ácido araquidónico y de citocinas (Costello et al. Oncogene 13: 2595, 1996). Esto se ha mostrado, también, para los agentes farmacológicos que inhiben la actividad SYK en mastocitos (Yamamoto et al. J Pharmacol Exp Ther 306:1174, 2003). El tratamiento con oligonucleótidos antisentido de SYK, inhibe la infiltración inducida por antígenos de eosinófilos y neutrófilos en un modelo animal de asma (Stenton et al. J Immunol 169:1028, 2002). Los eosinófilos SYK-deficientes, muestran, también, una activación deteriorada en la respuesta a la estimulación por FcεR (Lach-Trifilieff et al. Blood 96:2506, 2000). Así, por lo tanto, los inhibidores de moléculas pequeñas de SYK, será de utilidad para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inducidas por alergias, incluyendo el asma.

En vista de las numerosas condiciones que se contemplan para beneficiarse mediante el tratamiento que involucra la modulación de las trayectorias de las JAK y / o SYK, resultará evidente, de una forma inmediata, el hecho de que, los nuevos compuestos que modulan las trayectorias de las JAK y / o SYK, y los procedimientos para utilizar dichos compuestos, deberían proporcionar unos beneficios terapéuticos substanciales, a una gran variedad de pacientes. Aquí, en este documento, se proporcionan nuevos derivados de pirrolopirazina, para su uso en el tratamiento de condiciones, en los cuales se encuentra involucrada la objetivación de las trayectorias de las JAK y / o SIK, o la inhibición de las quinasas JAK o SYK, de una forma particular, la JAK3, y que son terapéuticamente útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Los nuevos derivados de pirrolopirazina proporcionados aquí, en este documento, inhiben, de una forma selectiva, la JAK3, y son de utilidad para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Los compuestos de la presente invención, modulan las trayectorias de las JAK y / o SYK, y son nuevos derivados de pirrolopirazina, de utilidad para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, en donde, los compuestos preferidos, inhiben, de una forma selectiva, la JAK3. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención, pueden inhibir la JAK3 y la SYK, en donde, los compuestos preferidos, son selectivos para la JAK3 de las quinasas JAK, y son nuevos derivados de pirrolopirazina, de utilidad para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. De una forma similar, los compuestos de la invención, pueden inhibir la JAK3 y JAK1, en donde, los compuestos preferidos, son selectivos para las quinasas JAK3 de las quinasas JAK, y son nuevos derivados de pirrolopirazina, de utilidad para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

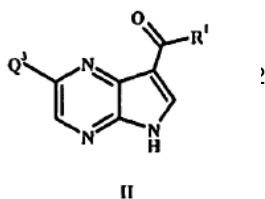
La solicitud, proporciona un compuesto de la fórmula I



en donde:  
 $R_1$  es  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  ó  $R^4$ ;  
 $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido con una o más  $R^{1a}$ ;  
 $R^{1a}$  es  $R^{1b}$  ó  $R^{1c}$ ;  
 $R^{1b}$  es halógeno, oxo, hidroxilo, ó -CN;  
 $R^{1c}$  es -C(=O)O( $R^{1f}$ ), -C(=O)CH<sub>2</sub>( $R^{1c}$ ), -S( $R^{1f}$ ), -S(O)<sub>2</sub>( $R^{1f}$ ), ó -S(=O)  
( $R^{1f}$ ), alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , amino, amido, haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi, ó heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituidos con una o más  $R^{1d}$ ;  
 $R^{1d}$  es H, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , ó haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^{1c}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , -CN, haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo;  
 $R^{1f}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo;  
 $R^2$  es N( $R^{2a}$ )<sub>2</sub>;  
cada  $R^{2a}$  es, de una forma independiente, H ó  $R^{2b}$ ;  
cada  $R^{2b}$  es, de una forma independiente, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó heterocicloalquilalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más  $R^{2c}$ ;  
 $R^{2c}$  es  $R^{2d}$  ó  $R^{2e}$ ;  
 $R^{2d}$  es halógeno, oxo, ó hidroxilo;  
 $R^{2e}$  es -N( $R^{2g}$ )<sub>2</sub>, -C(=O)( $R^{2g}$ ), -C(=O)O( $R^{2g}$ ), -C(=O)N( $R^{2g}$ )<sub>2</sub>, -N( $R^{2g}$ )C(=O)( $R^{2g}$ ), -S(O)<sub>2</sub>( $R^{2g}$ ), -S(O)<sub>2</sub> N( $R^{2g}$ )<sub>2</sub>, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más  $R^{2f}$ ;  
cada  $R^{2f}$  es, de una forma independiente, H, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
cada  $R^{2g}$  es, de una forma independiente, H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , ó fenilo;  
 $R^3$  es -C(=O) $R^{3a}$ ;  
 $R^{3a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , fenilo, ó N( $R^{3b}$ )<sub>2</sub>;  
cada  $R^{3b}$  es, de una forma independiente, H ó alquilo  $C_{1-6}$ ;

- $R^{4c}$ , es  $-O(R^{4a})$ ;  
 $R^{4a}$ , es H ó  $R^{4b}$ ;  
 $R^{4b}$ , es alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, opcionalmente sustituidos con una o más  $R^{4c}$ ;  
5  $R^{4c}$ , es halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , ó alcoxilo  $C_{1-6}$ ;  
 $Q^3$ , es  $-O-Q^{3a}$ ,  $-C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-O(CH_2)_mC(=O)(Q^{3a})$ ,  $-S(=O)_2(Q^{3a})$ ,  $-N(Q^{3a})_2$ ,  $N(Q^{3a})S(=O)_2(Q^{3a})$ ,  $-N(Q^{3a})C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ , ó  $N(Q^{3a})C(=O)N(Q^{3a})_2$ ;  
cada  $Q^{3a}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo ó cicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más  $Q^{3d}$ ; y  
cada  $Q^{3d}$  es, de una forma independiente,  $Q^{3d}$ , es  $Q^{3e}$  ó  $Q^{3f}$ ;  
10  $Q^{3e}$ , es halógeno ó hidroxilo;  
 $Q^{3f}$ , es alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó heteroarilo, opcionalmente sustituido con una o más  $Q^{3g}$ ; y  
cada  $Q^{3g}$  es, de una forma independiente, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , ó alcoxilo  $C_{1-6}$ ;  
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
- En una variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba, R, es  $R^1$ .
- 20 En una variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ .
- En una variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba, el alquilo  $C_{1-6}$ , es tert.-butilo.
- En otra variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba, el alquilo  $C_{1-6}$ , es tert.-butilo, Q es  $Q^1$ ,  $Q^{1a}$  es  $Q^{1c}$ ,  $Q^{1c}$  es  $Q^{1e}$ ,  $Q^{1e}$  es  $Q^{1e}$ , y  $Q^{1e}$ , es pirrolidina.
- 25 En otra variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba, el alquilo  $C_{1-6}$ , es  $-CHC(CH_3)_3$ .
- En otra variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba, el alquilo  $C_{1-6}$ , es iso-butilo.
- 30 En otra variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba, el alquilo  $C_{1-6}$ , es iso-propilo.
- En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^1$ , es  $-CHC(CH_3)_3$ .
- En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^1$ , es iso-butilo.
- 35 En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^1$ , es iso-propilo.
- En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^1$  es cicloalquilo.
- 40 En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^1$ , es heterocicloalquilo.
- En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^1$ , es bencilo.
- En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^1$ , es fenilo.
- 45 En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I, R, es  $R^2$ .
- En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I, R, es  $R^2$ , y  $R^2$ , es  $NH(R^{2a})$ .
- 50 En una variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba,  $R^{2a}$ , es  $R^{2b}$ .
- En una variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba,  $R^{2b}$ , es alquilo  $C_{1-6}$ .
- En una variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba, el alquilo  $C_{1-6}$ , iso-propilo.
- 55 En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^{2b}$ , es heterocicloalquilo.
- En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^{2b}$ , es cicloalquilo.
- 60 En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^{2b}$ , es heterocicloalquilalquileno.
- En una variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba, el heterocicloalquilo, es pirrolidina.
- En una variación de la forma de presentación anteriormente descrita, arriba, el alquileno, es metileno.
- 65 En una forma de presentación del compuesto de la Fórmula I,  $R^{2b}$ , es pirrolidinmetileno.

En ciertas formas de presentación de la fórmula I, Los compuestos objetivizados son, de una forma más específica, de la fórmula II:



en donde,

15 R¹ es alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más R<sup>1a</sup>;

R<sup>1a</sup>, es R<sup>1b</sup> ó R<sup>1c</sup>;

R<sup>1b</sup>, es halógeno, oxo, hidroxilo, ó -CN;

20 R<sup>1c</sup>, es -C(=O)O(R<sup>1f</sup>), -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(R<sup>1e</sup>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(R<sup>1e</sup>), -S(R<sup>1f</sup>), -S(O)<sub>2</sub>(R<sup>1f</sup>), ó -S(=O)(R<sup>1f</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, amido, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo ó heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más R<sup>1d</sup>;

R<sup>1d</sup>, es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ó haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

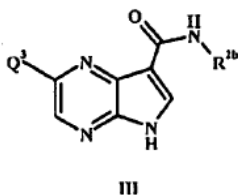
R<sup>1e</sup>, es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo;

R<sup>1f</sup>, es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo;

25 m es 0, 1, ó 2; y

En ciertas formas de presentación de la fórmula II R<sup>1</sup>, es alquilo inferior, de una forma preferible, tert-butilo.

En ciertas formas de presentación de la fórmula I, los compuestos objetivizados son, de una forma más específica, de la fórmula III:



40 en donde,

R<sup>2b</sup> es, de una forma independiente, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó heterocicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido con una o más R<sup>2c</sup>;

R<sup>2c</sup>, es R<sup>2d</sup> ó R<sup>2e</sup>;

R<sup>2d</sup>, es halógeno, oxo, ó hidroxilo;

45 R<sup>2e</sup>, es -N(R<sup>2g</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)(R<sup>2g</sup>), -C(=O)O(R<sup>2g</sup>), -C(=O)N(R<sup>2g</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2g</sup>)C(=O)(R<sup>2g</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>2g</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2g</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más R<sup>2f</sup>;

cada R<sup>2f</sup> es, de una forma independiente, H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>2g</sup> es, de una forma independiente, H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ó fenilo; y

50 Q<sup>3</sup>, es tal y como se ha definido aquí.

En ciertas formas de presentación de la fórmula III; R<sup>2b</sup>, es alquilo C<sub>1-6</sub>.

55 En ciertas formas de presentación de la fórmula I, de la fórmula II ó de la fórmula III, Q<sup>3</sup>, es -O-Q<sup>3a</sup>, -C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>(Q<sup>3a</sup>), -N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -N(Q<sup>3a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(Q<sup>3a</sup>), -N(Q<sup>3a</sup>)C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -C(=O)N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, ó -N(Q<sup>3a</sup>)C(=O)N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, en donde, m y Q<sup>3a</sup>, son tal y como se han definido aquí.

En ciertas formas de presentación de la fórmula I, de la fórmula II ó de la fórmula III, Q<sup>3a</sup>, es alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo ó cicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más Q<sup>3d</sup>.

60 En ciertas formas de presentación de la fórmula I, de la fórmula II ó de la fórmula III, Q<sup>3</sup>, es -O-Q<sup>3a</sup>, -C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>(Q<sup>3a</sup>), -N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -N(Q<sup>3a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(Q<sup>3a</sup>), -N(Q<sup>3a</sup>)C(=O)(Q<sup>3a</sup>), C(=O)N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, ó -N(Q<sup>3a</sup>)C(=O)N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, en donde, m, es tal y como se ha definido aquí, y Q<sup>3a</sup>, es H, alquilo inferior, fenilo, ó cicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más Q<sup>3d</sup>.

65 La solicitud, proporciona compuestos de la fórmula I, seleccionados de entre el grupo consistente en:

- Isopropilamida del ácido 2-(ciclopentil-metil-amino)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxílico;  
 1-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-(2-Ciclopentiloxi-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 5 N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida;  
 [7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-amida del ácido ciclohexancarboxílico;  
 N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-benzamida;  
 N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida;  
 N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metilbencenosulfonamida;
- 10 Dimetilamida del ácido 7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-carboxílico;  
 Isopropilamida del ácido 7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-carboxílico;  
 1-(2-Acetil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-(2-Isobutilil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 2,2-Dimetil-1-[2-(2-metil-benzoil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 15 1-(2-Benzoil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 Ciclopentilamida del ácido 7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-carboxílico;  
 2,2-Dimetil-1-[2-(piridin-4-carbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;  
 2,2-Dimetil-1-[2-(piridin-3-carbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;  
 1-(2-Cicloheptiloxi-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 20 1-(2-Ciclohexiloxi-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-(2-Isopropoxi-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-(2-Etoxi-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 2,2-Dimetil-1-[2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;  
 1-[2-(1,2-Dimetil-propoxi)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 25 1-(2-Isobutoxi-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-[2-(1-Benzil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-Ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea;  
 1-Cicloheptil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea;
- 30 2,2-Dimetil-1-[2-(metil-fenil-amino)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;  
 1-(2-sec.-Butoxi-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 2,2-Dimetil-1-(2-fenil-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;  
 1-(2-Ciclopentiloxi-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-[2-(Ciclopentil-metil-amino)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 35 2,2-Dimetil-1-(2-fenoxi-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;  
 2,2-Dimetil-1-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;  
 1-Ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea;  
 1-Cicloheptil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea;  
 1-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona; y  
 1-[2-(6-Metoxi-piridin-2-il-amino)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona.

40 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria y / o autoinmune, la cual comprende la administración, a un paciente en necesidad de ésta, de una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I.

45 En una variación del procedimiento anterior, dicho procedimiento anterior, comprende la administración de un agente terapéutico adicional, seleccionado de entre un agente quimioterapéutico ó anti-proliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrópico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes, o un agente para tratar trastornos inmunodeficientes.

50 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria, el cual comprende la administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I, en donde, R, es R<sup>1</sup>.

55 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para inhibir un trastorno proliferativo de las células T, el cual comprende la administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.

60 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para inhibir un trastorno proliferativo de las células T, el cual comprende la administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I, en donde, R, es R<sup>2</sup>.

En una variación del procedimiento anterior, el trastorno proliferativo, es un cáncer.

65 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para inhibir un trastorno proliferativo de las células B, el cual comprende la administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.

- 5 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para tratar un trastorno inmune, que incluye al lupus, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoidea, la psoriasis, la diabetes del tipo I, y las complicaciones procedentes de la diabetes, xeno-trasplante, la diabetes, el cáncer, el asma, la dermatitis atópica, los trastornos tiroideos autoinmunes, la colitis ulcerante, la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Alzheimer y la leucemia, el cual comprende la administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.
- 10 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, incluyendo al rechazo alométrico o xenométrico agudo, y al rechazo holográfico o xenométrico crónico, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, el cual comprende la administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.
- 15 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, incluyendo al rechazo alométrico o xenométrico agudo, y al rechazo holográfico o xenométrico crónico, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, el cual comprende la administración, a un paciente, en necesidad de éste, del compuesto de la fórmula I.
- 20 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para inhibir la actividad JAK3, que comprende la administración de un compuesto de la fórmula I, en donde, el compuesto, exhibe una IC<sub>50</sub> de un valor 50 micromolar o menos, en un ensayo bioquímico in vitro, de la actividad JAK3.
- 25 En una variación el compuesto anterior, dicho compuesto, exhibe un IC<sub>50</sub> de un valor 100 nanomolar o menos, en un ensayo bioquímico in vitro, de la actividad JAK3.
- 30 En una variación el compuesto anterior, dicho compuesto, exhibe un IC<sub>50</sub> de un valor 10 nanomolar o menos, en un ensayo bioquímico in vitro, de la actividad JAK3.
- 35 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para la inhibición de la actividad SYK, el cual comprende la administración del compuesto de la fórmula I, en donde, el compuesto, inhibe un IC<sub>50</sub> de un valor 50 micromolar o menos, en un ensayo bioquímico in vitro, de la actividad SYK.
- 40 En una variación del procedimiento anterior, el compuesto, exhibe un IC<sub>50</sub> de un valor 100 nanomolar o menos, en un ensayo bioquímico in vitro, de la actividad SYK.
- 45 En una variación del procedimiento anterior, el compuesto, exhibe un IC<sub>50</sub> de un valor 10 nanomolar o menos, en un ensayo bioquímico in vitro, de la actividad SYK.
- 50 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria, el cual comprende la co-administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de un compuesto antiinflamatorio, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.
- 55 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria, el cual comprende la co-administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de un compuesto antiinflamatorio, en combinación con el compuesto de la fórmula I.
- 60 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para tratar un trastorno inmune, el cual comprende la co-administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de un compuesto inmunosupresor, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.
- 65 En un aspecto, la solicitud, da a conocer un procedimiento para tratar un trastorno inmune, el cual comprende la co-administración, a un paciente, en necesidad de ésta, de un compuesto inmunosupresor, en combinación con el compuesto de la fórmula I.
- Las solicitud, proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto de la fórmula I, mezclado con por lo menos un portador o soporte, excipiente, o diluyente, farmacéuticamente aceptable,
- En una variación, la composición farmacéutica anterior, comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional, seleccionado de entre un agente quimioterapéutico o anti-proliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar trastornos inmunodeficientes.
- En un aspecto, la solicitud, proporciona el uso del compuesto de la fórmula I, II ó III, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.



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

5 En un aspecto, la solicitud, proporciona el uso del compuesto de la fórmula I, II ó III, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmune.

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

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

En un aspecto, la solicitud, proporciona un compuesto de la fórmula I, II ó III, para su uso en el tratamiento de la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.

15 La frase o entidad "un" o "una", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a una o más de dichas entidades; así por ejemplo, un compuesto, se refiere a uno o más compuestos o a por lo menos un compuesto. Como tal, el término "un" (o "una"), "uno (o una) o más" y "por lo menos uno (o una)", pueden utilizarse aquí, en este documento, de una forma intercambiable.

20 La frase "tal y como se ha definido anteriormente, arriba", se refiere a la definición más amplia para cada grupo, según se proporciona en el resumen de la invención, de la reivindicación más amplia. En todas las formas de presentación proporcionadas posteriormente, abajo, los sustituyentes que pueden encontrarse presentes en cada forma de presentación y que no se encuentran explícitamente definidos, retienen la más amplia definición proporcionada en el resumen de la invención.

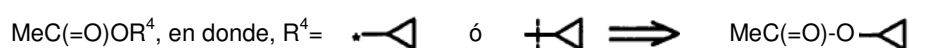
25 Tal y como se utiliza aquí, en esta especificación, bien ya sea en una frase transicional, o bien ya sea en el cuerpo de la reivindicación, el término "comprende(n)" y "que comprende(n)", deben interpretarse como teniendo un significado de terminación abierta. Esto significa que, los términos, deben interpretarse de una sinónima con las frases "que tiene(n) por lo menos" o "que incluye(n) por lo menos". Cuando se utilizan en el contexto de un procedimiento, el término "que comprende(n)" (o "comprendiendo"), significa el hecho de que, el procedimiento, incluye por lo menos las etapas citadas, pero que puede incluir etapas adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto o composición, el término, "que comprende(n)" (o "comprendiendo"), significa el hecho de que, el compuesto o composición, incluye por lo menos las fracciones o los compuestos que se citan, pero que pueden también incluir fracciones o componentes adicionales.

30 Tal y como se utiliza aquí, en este documento, a menos que se indique específicamente de otro modo, la palabra "o" u "ó", se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y/o", y no en el sentido "exclusivo" o excluyente de "bien ya sea... / o bien ya sea...".

40 El término "de una forma independiente", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se pretende que indique el hecho de que se aplica una variable en cualesquiera de los casos, sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que tenga la misma definición o que tenga una definición diferente, en el mismo compuesto. Así, de este modo, en un compuesto, en donde, R<sup>n</sup>, aparece dos veces, y ésta se define como " de una forma independiente, carbono ó nitrógeno", ambas R<sup>n</sup>'s, pueden ser carbono, ambas R<sup>n</sup>'s, pueden nitrógeno, o una R<sup>n</sup> puede ser carbono y la otra puede ser nitrógeno.

45 Cuando cualquier variable (como por ejemplo, R<sup>2a</sup> ó Q<sup>3g</sup>), acontezca más de una vez, en una porción de fórmula, la cual represente y describa compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición, en cada caso, es independiente de su definición, en cada uno de los otros casos. Son también permisibles las combinaciones de sustituyentes y / o variables, únicamente, si dichos compuestos, tienen como resultado compuestos estables.

50 Los símbolos "\*", al final de una unión o enlace o " ---- " dibujados a través de una unión o enlace, se refieren, cada uno de ellos, al punto de unión de un grupo funcional u otra porción química, al resto de la molécula de la cual forma parte. Así, por ejemplo,



60 Una unión o enlace dibujada en el interior de un sistema de anillo (de una forma opuesta a conectado a un distinto vértice), indica el hecho de que, el enlace o unión, puede encontrarse unido a cualesquiera de átomos de anillo apropiados.

65

El término "opcional" u "opcionalmente", tal y como se utilizan aquí, en este documento, significa el hecho de que puede acontecer, pero que no necesariamente tiene que acontecer, un evento circunstancia que se describe subsiguientemente, y que la descripción, incluye casos en los que el evento o circunstancia acontece, y casos en los que el evento o circunstancia no acontece. Así, por ejemplo, el término "opcionalmente sustituido", significa el hecho de que, la porción opcionalmente sustituida, puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

La frase "viene conjuntamente para formar un sistema de anillo bicíclico", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa que se une para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde, cada anillo, puede encontrarse formado por, bien ya sea 4-7 átomos de carbono, o bien ya sea por carbonos y heteroátomos, y pueden encontrarse saturados o insaturados.

El término "aproximadamente", se utiliza aquí, en este documento, para tener el significado de un valor de aproximadamente, un valor de más o menos, o un valor de alrededor de. Cuando el término "aproximadamente", se utiliza conjuntamente con un valor numérico, éste modifica el valor, mediante la extensión de los límites, por encima y por debajo de los valores numéricos que se presentan. De una forma general, el término "aproximadamente", se utiliza aquí, en este documento, para modificar un valor numérico, por encima y por debajo del valor establecido, mediante una variación correspondiente a un porcentaje del 20%.

Las definiciones descritas aquí, en este documento, pueden adjuntarse para formar combinaciones químicamente relevantes, tales "heteroalquilarilo," "haloalquilheteroarilo," "arilalquilheterociclilo," "alquilcarbonilo," "alcoialquilo," "cicloalquilalquilo" y por el estilo. Cuando el término "alquilo" ese utiliza como un sufijo que permite otro termino, como en "fenilalquilo," ó "hidroxialquilo," se pretende que éste se refiera a un grupo alquilo, de la forma que se ha sustituido anteriormente, arriba, que se encuentra sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre otro grupo específicamente nombrado. Así, por ejemplo, "fenilalquilo", se refiere a un grupo alquilo, que tiene uno o dos sustituyentes fenilo, y así, de este modo, incluye a bencilo, feniletilo, y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo, que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye un 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxi-propilo, y así, sucesivamente. Correspondientemente en concordancia, tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "hidroxialquilo" se utiliza para definir un subconjunto de grupos heteroarilo definido abajo, a continuación. El término (ar)alquilo, se refiere a, bien ya sea un alquilo insustituido, o bien ya sea a un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo ó (het)arilo, se refiere a, bien ya sea un arilo, o bien ya sea a un grupo arilo, o bien ya sea a un grupo heteroarilo

Los compuestos de la fórmula I, pueden exhibir tautomerismo. Los compuestos tautoméricos, pueden existir como dos o más especies intercambiables. Los tautómeros prototrópicos, resultan de la migración de un átomo de hidrógeno enlazado de una forma covalente, entre dos átomos. Los tautómeros, existen, de una forma general, en equilibrio, y los intentos para aislar un tautómero individual, produce una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio, es dependiente de las características químicas existentes en el interior de la molécula. Así, por ejemplo, en muchos aldehídos alifáticos y cetonas, tales como el acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que, en los fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos comunes, incluyen a los tautómeros  $\text{>C(=O)-CH}_2\text{-} / \text{-C(=O)-CH}_2\text{-} / \text{-C(OH)=CH}_2\text{-}$ , amida / ácido imídico  $\text{-C(=O)-NH-} / \text{-C(OH)=N-}$  y anilina  $\text{-C(=NR)-NH-} / \text{-C(-NHR)=N-}$ . Esos dos últimos, son particularmente comunes en los heteroarilos y anillos heterocíclicos y, la presente invención, abarca a todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Los términos técnicos y científicos utilizados aquí, tienen los significados comúnmente entendidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, a la cual pertenece la presente invención, a menos que se defina de otro modo. Se hace referencia, aquí, en este documento, a varias metodologías y materiales que son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los trabajos de referencia que presentan los principios generales de farmacología, incluyen a la obra de Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001). Cualesquiera materiales y / o procedimientos conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden utilizarse, en la realización de la presente invención. No obstante, se describen los materiales y procedimientos preferidos. Los materiales, reactivos y por el estilo, a los cuales se les hace referencia en la descripción que se facilita a continuación, y en los ejemplos, son susceptibles de poderse obtener de procedencia de Fuentes comerciales, a menos que se anote de una forma distinta.

El término "acilo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un grupo de la fórmula  $\text{-C(=O)R}$ , en donde, R, es hidrógeno, ó alquilo inferior, de la forma que se define aquí. El término ó "alquilcarbonilo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un grupo de la fórmula  $\text{C(=O)R}$ , en donde, R, es alquilo, de la forma que se ha definido aquí. El término acilo  $\text{C}_{1-6}$ , se refiere a un grupo  $\text{-C(=O)R}$ , que contiene 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un grupo de la fórmula  $\text{C(=O)R}$ , en donde, R, es un grupo arilo; el término "benzoilo", tal y como se utiliza aquí, es un "arilcarbonilo", en donde, R, es fenilo.

El término "alquilo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un residuo hidrocarburo monovalente, de cadena no ramificada o de cadena ramificada, saturado, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior", significa un residuo hidrocarburo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ", tal y como se refiere aquí, en este documento, se refiere a un compuesto alquilo

de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a grupos alquilo inferior, que incluyen a metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *tert.*-butilo, ó pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo.

5 Cuando el término "alquilo" se utiliza como un sufijo, que sigue a otro término, tal como "fenilalquilo," ó "hidroxialquilo", éste pretende referirse a un grupo alquilo, tal y como se define anteriormente, arriba, que se encuentra sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el otro grupo específicamente nombrado. Así, de este modo, por ejemplo, "fenilalquilo", significa el radical R'R"-, en donde, R', es un radical fenilo, y R", es un radical alquileo, de la forma que se ha definido aquí, con el bien entendido que, el punto de unión de la porción  
10 fenilalquilo, se encontrará en el radical alquileo. Los ejemplos de radicales arilalquilo, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo", "arilalquilo", ó "aralquilo", se interpretan de una forma similar, excepto en cuanto a lo referente a que, R', es un radical arilo. Los términos "heteroarilalquilo" ó "heteroarilalquilo", se interpretan de una forma similar, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, R', es opcionalmente arilo ó un radical heteroarilo.

15 El término "haloalquilo," tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un grupo alquilo, de cadena no ramificada o de cadena ramificada, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, 1, 2, 3 ó más átomos de hidrógeno, se encuentran sustituidos por un halógeno. El término "alquilo inferior", significa un residuo hidrocarburo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en donde, uno o  
20 más átomos de hidrógeno, se encuentran sustituidos por un halógeno. Los ejemplos de éstos, son, 1-fluorometilo, 1-chlorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo ó 2,2,2-trifluoroetilo.

25 El término "alquileo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un radical hidrocarburo lineal, divalente, saturado, ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (como por ejemplo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>) ó un radical hidrocarburo, divalente, saturado, ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (como por ejemplo, -CHMe- ó -CH<sub>2</sub>CH(*i*-Pr)CH<sub>2</sub>-), a menos que se encuentre indicado de otro modo. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un grupo alquileo, no se encuentran unidas al mismo átomo. Los ejemplos de radicales alquileo, incluyen, aunque no de  
30 una forma limitativa en cuanto a éstas, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "alcoxi", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un grupo -O-alquilo, en donde, alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, tal como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo a sus isómeros. "Alcoxi inferior", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un grupo alcoxi, ó un grupo "alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. "Alcoxi C<sub>1-10</sub>", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un grupo -O-alquilo, en donde, alquilo, es C<sub>1-10</sub>.

El término "hidroxialquilo, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un radical alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, de uno a tres átomos de hidrógeno, en diferentes átomos de carbono, se encuentra(n) reemplazados mediante grupos hidroxilo.

El término "cicloalquilo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un anillo carboxílico saturado, que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ó  
45 ciclooctilo. "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>", tal y como se ha definido aquí, en este documento, se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 átomos de carbono, en el anillo carbocíclico.

El término "halógeno" ó "halo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa flúor, cloro, bromo, ó yodo.

50 El término "heteroarilo" ó "heteroaromático", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un radical monocíclico o bicíclico, o tricíclico, de 5 a 18 átomos de carbono, que tiene, por lo menos, un anillo aromático, que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos de N, O ó S, siendo carbono el resto de los átomos del anillo, con el bien entendido de que, el punto de enlace o unión del radical heteroarilo, será en el anillo aromático. Tal y como se conoce bien, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado  
55 de la técnica, los anillos heteroarilo, tienen un carácter menos aromáticos que sus partes equivalentes de todos los carbonos. Los ejemplos de porciones heteroarilo, incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos, que tienen de 5 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolona, los cuales pueden encontrarse opcionalmente sustituidos con un o más sustituyentes, de una forma preferible, con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonil y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de porciones bicíclicas, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazol,  
65 benzisoxazol, benzotiazol y benzoisotiazol.

El término "heterocicloalquilo", "heterociclilo" ó "heterociclo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un radical cíclico, saturado, monovalente, que consiste en uno a más anillos, de una forma preferible, en uno o a dos anillos, o tres anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorporan uno o mas carbonos de anillo, y uno o más heteroátomos de anillo (elegidos de entre N, O, ó S(=O)<sub>0-2</sub>), en donde, el punto de enlace o unión, puede se o bien ya sea un átomo de carbono, o bien ya sea un heteroátomo, y que puede encontrarse independiente sustituido con uno o más sustituyentes, de una forma preferible, con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados de entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique expresamente de otro modo. Los ejemplos de radicales heterocíclicos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuento a éstos, a azetidínilo, pirrolidínilo, hexahidroazepínilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidínilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidínilo e imidazolinilo.

La frase "rechazo de órgano", incluye al rechazo alográfico o xenográfico agudo, y al rechazo alográfico o xenográfico crónico, en el ajuste de trasplantes vascularizados y / o no vascularizados (como por ejemplo, médula ósea, células de islotes pancreáticos).

Las abreviaciones comúnmente utilizadas, incluyen a: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (Atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN ó BBN), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), policarbonato de di-*tert*-butilo ó anhídrido de Boc (BOC<sub>2</sub>O), bencilo (Bn), butilo (Bu), Número de registro en los Abstractos químicos - Chemical Abstracts Registration Number - (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ ó Z), carbonildiimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL ó DIBAL-H), di-isopropiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éster etílico del ácido 2-etoxi-2*H*-quinolin-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, hexafluorofosfato de N,N'-tetrametiluronio ácido acético (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (mp), MeSO<sub>2</sub>- (mesilo ó Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzóico (MCPBA), espectro de masas (ms), éter metil-*tert*-butílico (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhidruro(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 (pyr), temperatura ambiente (rt ó RT), *tert*-butildimetilsililo ó t-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), trietilamina (TEA ó Et<sub>3</sub>N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO), triflato ó CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (TLC), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo ó Me<sub>3</sub>Si (TMS), ácido *p*-toluenesulfónico monohidratado (TsOH ó pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- ó tosilto (Ts), N-carboxianhidruro de N-uretano (UNCA),. La nomenclatura convencional, incluyendo a los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*), *secundario* (*sec.*-), *terciario* (*tert.*-) y *neo*, tiene su significado habitual, cuando éstos se utilizan con una porción alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

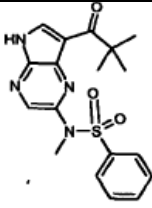
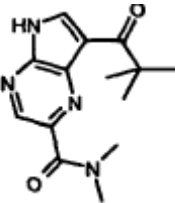
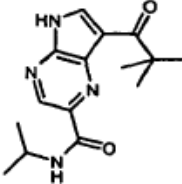
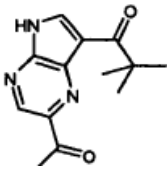
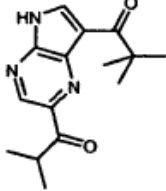
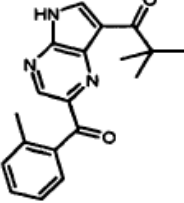
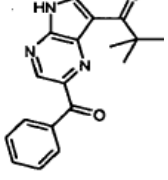
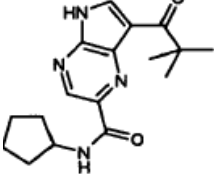
En la tabla que se facilita a continuación, se proporcionan ejemplos de compuestos representativos a los que abarca la presente invención, y los cuales se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. Estos ejemplos y preparaciones, los cuales siguen a continuación, se proporcionan con objeto de capacitar, a aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, a entender de una forma más clara la presente invención, y a realizar su práctica. Éstos no deben interpretarse como siendo limitativos del ámbito o alcance de la invención, sino, únicamente, como siendo ilustrativos y representativos de ésta.

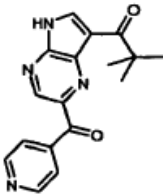
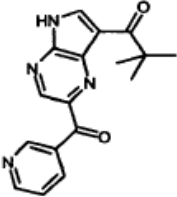
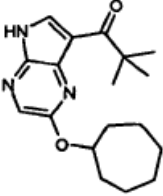
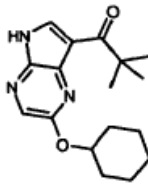
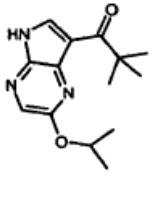
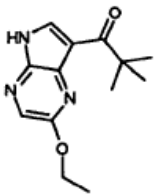
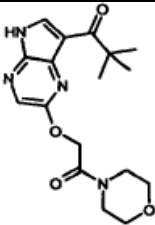
De una forma general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud, se basa en el sistema computerizado denominado AUTONOMETM v.4.0, del Beilstein Institute, para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Si existe alguna discrepancia entre la estructura representada y un nombre dado para dicha estructura, la estructura representada, debe ser acordada con más fuerza. Adicionalmente, además, si la estequiometría de una estructura o porción de una estructura, no indica con, por ejemplo, líneas en negrita o líneas de trazos, la estructura o porción, no debe interpretarse como abarcando todos los estereoisómeros de ésta.

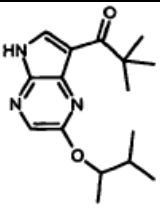
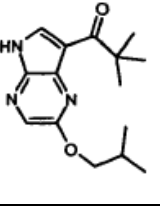
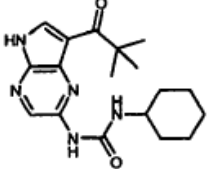
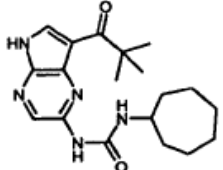
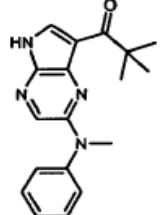
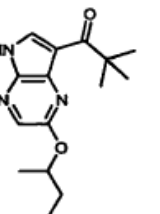
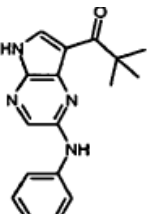
La TABLA 1, representa compuestos ejemplificados de compuestos en concordancia con la Fórmula I.

TABLA 1

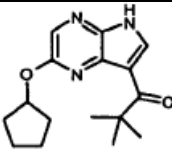
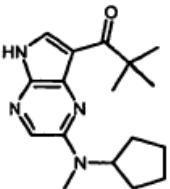
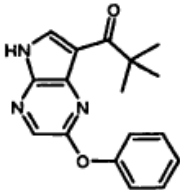
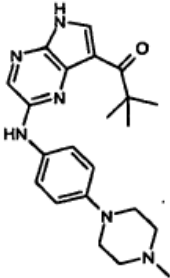
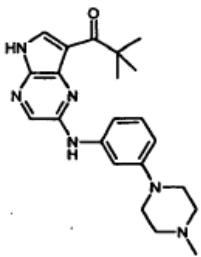
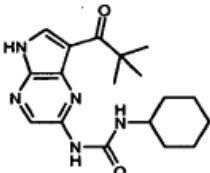
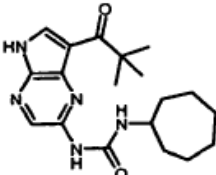
| COMPUESTO | NOMBRE SISTEMÁTICO   | ESTRUCTURA | MP      |
|-----------|--|------------|---------|
| I-1       | Isopropilamida del ácido 2-(ciclo-pentilmetil-amino)-5H-pirrolo[2,3-b]-pirazin-7-carboxílico |            | 277-278 |
| I-2       | 1-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona           |            | 188-198 |
| I-3       | 1-(2-Ciclopentiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona                   |            |         |
| I-4       | N-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida                         |            |         |
| I-5       | Ciclohexanecarboxylic acid [7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-amida    |            |         |
| I-6       | N-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-benzamida                 |            |         |
| I-7       | N-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida                |            |         |

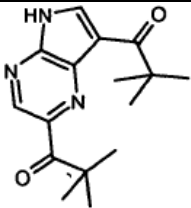
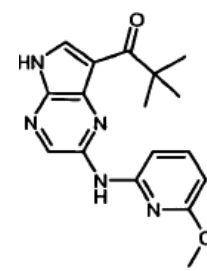
|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
| I-8  | N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-bencenosulfonamida     |    |  |
| I-9  | Dimetilamida del ácido 7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxílico     |    |  |
| I-10 | Isopropilamida del ácido 7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxílico   |    |  |
| I-11 | 1-(2-Acetil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona                         |   |  |
| I-12 | 1-(2-Isobutyryl-5H-pirrolo[2,3b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona                     |  |  |
| I-13 | 2,2-Dimetil-1-[2-(2-metilbenzoi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona               |  |  |
| I-14 | 1-(2-Benzoi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona                        |  |  |
| I-15 | Ciclopentilamida del ácido 7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxílico |  |  |

|      |  |   |  |
|------|--|---|--|
| I-16 | 2,2-Dimetil-1-[2-(piridin-4-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona          |     |  |
| I-17 | 2,2-Dimetil-1-[2-(piridin-3-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona          |     |  |
| I-18 | 1-(2-Cicloheptiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona                |     |  |
| I-19 | 1-(2-Ciclohexiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona                 |   |  |
| I-20 | 1-(2-Isopropoxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona                    |   |  |
| I-21 | 1-(2-Etoxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona                          |   |  |
| I-22 | 2,2-Dimetil-1-[2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona |  |  |

|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
| I-23 | 1-[2-(1,2-Dimetilpropoxi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona |    |  |
| I-24 | 1-(2-Isobutoxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona            |    |  |
| I-26 | 1-Ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]-pirazin-2-il]-urea   |    |  |
| I-27 | 1-Cicloheptil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea   |   |  |
| I-28 | 2,2-Dimetil-1-[2-(metil-fenil-amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona |  |  |
| I-29 | 1-(2-sec-Butoxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona           |  |  |
| I-30 | 2,2-Dimetil-1-(2-fenilamino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona          |  |  |



|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
| I-31 | 1-(2-Ciclopentiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona                          |    |  |
| I-32 | 1-[2-(Ciclopentil-metil-amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona               |    |  |
| I-33 | 2,2-Dimetil-1-(2-fenoxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona                                  |    |  |
| I-34 | 2,2-Dimetil-1-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona |   |  |
| I-35 | 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona |  |  |
| I-36 | 1-Ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea                         |  |  |
| I-37 | 1-Cicloheptil-3-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea                        |  |  |
| I-38 | 1-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona                 |  |  |

|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
|      |  |  |  |
| I-39 | 1-[2-(6-Metoxi-piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona |  |  |

#### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 5 Los compuestos de la presente invención, pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación de administración oral y portadores soportes para ello. La administración oral, puede ser en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y de gelatina blanda, soluciones, emulsiones, jarabes, o suspensiones. Los compuestos de la presente invención, son eficaces para cuando se administran mediante otras rutas de administración, incluyendo a la administración tópica continua (mediante goteo intravenoso), intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (la cual puede incluir, un agente de mejora de la penetración), bucal, nasal, de inhalación, y mediante supositorios, entre otras rutas o vías de administración. La forma preferida de administración es, generalmente, la administración oral, utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente, el cual puede ajustarse, en dependencia del grado de afección y de la respuesta del paciente al ingrediente activo.
- 10
- 15 Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, conjuntamente con uno o más excipientes, portadores o soportes, ó diluyentes, puede emplazarse en la forma de composiciones farmacéuticas y de dosificación unitaria. Las formas de composiciones farmacéuticas y de dosificación unitaria, pueden estar compuestas de ingredientes convencionales, en proporciones convencionales, con compuestos activos o principios adicionales o sin ellos, y las formas de dosificación unitarias, pueden contener cualquier cantidad efectiva, apropiada, del ingrediente activo, correspondiente al rango de dosificación diaria que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas, pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas (cargadas), como semisólidos, como materias en polvo, como formulaciones de liberación sostenida, o como líquidos, tales como, soluciones, suspensiones, elixires, o cápsulas rellenas (cargadas) para el uso oral; o en forma de supositorios, para la administración por vía rectal o por vía vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles, para el uso parenteral. Una preparación típica, contendrá un porcentaje correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 95%, del compuesto o de los compuestos activo(s)(peso / peso). El término "preparación" o "forma de dosificación", intenta incluir ambos tipos de formulaciones, las formulaciones sólidas y las formulaciones líquidas del compuesto activo, y una persona experta en el arte especializado de la técnica, apreciará el hecho de que, el ingrediente activo, puede existir en diferentes preparaciones, en dependencia del órgano o tejido objetivado como diana, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.
- 20
- 25
- 30

El término "excipiente", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un compuesto que es de utilidad en la preparación de una composición farmacéutica, generalmente, segura, no tóxica y que no es no-deseable, ni desde el punto de vista biológico, ni tampoco desde cualquier otro punto de vista, e incluye a excipientes que son aceptables tanto para el uso farmacéutico veterinario, como también para el uso farmacéutico humano. Los compuestos de la presente invención, pueden administrarse solos, pero, de una forma general, éstos de administrarán en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o portadores o soportes, farmacéuticamente aceptables, seleccionados correspondientemente en concordancia con la vía o ruta de administración prevista, y la práctica farmacéutica standard.

35

40

"Farmacéuticamente aceptable", significa aquéllos que es de utilidad en la preparación de una composición farmacéutica, generalmente, segura, no tóxica y que no es no-deseable, ni desde el punto de vista biológico, ni tampoco desde cualquier otro punto de vista, e incluye a excipientes que son aceptables tanto para el uso farmacéutico veterinario, como también para el uso farmacéutico humano.

45

Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable”, de una ingrediente activo, puede también conferir, inicialmente, una propiedad farmacocinética deseable, sobre el ingrediente activo, la cual se encontraba ausente, en la forma de no sal, y puede incluso afectar de una forma positiva, la farmacodinámica del ingrediente activo, con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto, significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la deseada actividad farmacológica del compuesto progenitor. Tales tipos de sales, incluyen a: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, y por el estilo; o formadas con ácidos orgánicos, tales el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido hexanoico, el ácido ciclopentanopropiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido láctico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido maléico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzóico, el ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido 1,2-etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido 4-clorobencenosulfónico, el ácido 2-nafalenosulfónico, el ácido 4-toluenesulfónico, el ácido alfanforsulfónico, el ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, el ácido glucoheptónico, el ácido 3-fenilpropiónico, el ácido trimetilacético, el ácido butilacético terciario, el ácido laurilsulfúrico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido hidroxinaftóico, el ácido salicílico, el ácido esteárico, el ácido mucónico, y por el estilo; ó (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor, o bien se reemplaza con un ión metálico, como por ejemplo, un ión de metal alcalino, o un ión alcalino-térreo, o ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como la etanolamina, la dietanolamina, la trietanolamina, la trometamina, la N-metilglucamina, y por el estilo.

Las preparaciones en forma sólida, incluyen a las materias en polvo, tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador o soporte sólido, puede ser una o más substancias, las cuales pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes (condimentos), solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas, o un material de encapsulación. En las materias en polvo, el portador o soporte, es generalmente un sólido finamente dividido, el cual es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo, generalmente, se encuentra mezclado con el portador o soporte, que tiene la capacidad de unión necesaria, en unas proporciones apropiadas, y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los portadores o soportes apropiados, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al 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 por el estilo. Las preparaciones en forma sólida, pueden contener, adicionalmente al ingrediente activo, colorantes, saborizantes (condimentos), estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y por el estilo.

Las preparaciones en forma líquida, son también apropiadas para la administración oral, e incluyen a las formulaciones líquidas, incluyendo a las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Éstas incluyen a la preparaciones en forma sólida, las cuales se pretende que se conviertan en preparaciones en forma líquida, poco antes de su utilización. Las emulsiones, pueden prepararse en soluciones, como por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, tales como, por ejemplo, la lecitina, el monooleato de sorbitán o la acacia. Las soluciones acuosas, pueden prepararse procediendo a dispersar el componente activo finamente dividido en agua, y añadiendo colorantes, saborizantes (condimentos), estabilizantes, y agentes espesantes. Las soluciones acuosas, pueden prepararse procediendo a dispersar el componente activo finamente dividido en agua, con un material viscoso, tal como las resinas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión que son bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración parenteral (como por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección mediante bolos o infusión continua) o éstos pueden presentarse en forma de dosis individual, en ampollas, jeringas pre-cargadas, infusión de pequeño volumen, o recipientes multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones, pueden tener formas tales como las consistentes en suspensiones, soluciones, o emulsiones, en portadores o soportes oleaginosos (aceitosos) o vehículos acuosos, como por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de portadores o soportes, diluyentes, disolventes, o vehículos, no acuosos, incluyen al propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (como por ejemplo, el aceite de oliva), y ésteres inorgánicos inyectables (como por ejemplo, oleato de etilo, y pueden contener agentes de formulación, tales como los consistentes en agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes o de suspensión, y agentes estabilizantes y / o dispersantes. De una forma alternativa, el ingrediente activo, puede ser en forma de materia en polvo, obtenido mediante un aislamiento aséptico de un sólido estéril, o mediante liofilización, a partir de una solución, para su constitución, antes de su uso, con un vehículo apropiado, como por ejemplo, agua estéril, exenta de pirógenos.

Los compuestos fabricados mediante los procedimientos de la presente invención, pueden formularse para la administración tópica a la epidermis, como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y las cremas, pueden formularse, por ejemplo, con una base acuoso u oleaginosa, con la adición de agentes espesantes y / o gelificantes. Las lociones, pueden formularse con una base acuosa u oleaginosa y, de una forma general, éstas contendrán, también, uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones apropiadas

para la administración tópica en la boca, incluyen a las pastillas que comprenden agentes activos, en una base condimentada, usualmente, sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como la gelatina y la glicerina o sacarosa y acacia; y locutorios para el enjuague bucal, que comprenden el ingrediente activo en un portador o soporte líquido apropiado.

5 Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para su administración como supositorios. Se procede, para ello, en primer lugar, a fundir una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéricos de ácidos grasos o manteca de cacao y, el componente activo, se dispersa de una forma homogénea, como por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea molida, se vierte, a continuación, en moldes de un tamaño que sea  
10 conveniente, y éstos, de dejan enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración vaginal. Para ello, se utilizan pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o proyecciones pulverizadas (sprays), adicionalmente al ingrediente activo, y portadores o soportes del tipo que sean apropiados, según se conoce en el arte especializado de la técnica.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones, se aplican directamente a la cavidad nasal, mediante medios que sean convenientes, como por ejemplo, mediante una cuenta-gotas, una pipeta, o una proyección pulverizada (spray). Las formulaciones, pueden proporcionarse en una forma individual o en forma de dosis múltiple. En este último caso, es decir, en el caso de un cuenta-gotas o de una pipeta, esto puede realizarse por parte del paciente, administrando un volumen apropiado, predeterminado, de la solución o suspensión. En el caso de una proyección pulverizada (spray), ello puede realizarse, por ejemplo, por mediación de una bomba dosificadora, atomizadora, del tipo consistente en proyector mediante pulverización o spray.

25 Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración mediante aerosoles, de una forma particular, para el tracto respiratorio, e incluyendo la administración intranasal. El compuesto, tendrá, generalmente, un reducido tamaño de partícula, como por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Tal tipo de tamaño de partícula, puede obtenerse mediante medios conocidos en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante micronización. El ingrediente activo, se proporciona en un envase presurizado, con un propelente apropiado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), como por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano ó diclorotetrafluoroetano, ó dióxido de carbono, y otro gas apropiado. De una forma conveniente, el aerosol, puede también contener un tensioactivo o surfactante tal como la lecitina. La dosis de fármaco, puede controlarse mediante una válvula dosificadora. De una forma alternativa, los ingredientes activos, pueden proporcionarse en forma de una materia en polvo, seca, como por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto, en una base en polvo apropiada, tal como la lactosa, el almidón, los derivados de almidón, tales como la hidroxipropilmetilcelulosa, y la polivinilpirrolidona (PVP). El portador o soporte en polvo, formará un gel, en la cavidad nasal. La composición en polvo, puede encontrarse presente en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en cápsulas o de cartuchos o, por ejemplo, en envases de tiras de ampollas envasadoras (blisters), a partir de los cuales, puede administrarse la composición en polvo, por mediación de un inhalador.

45 Cuando se desee, las formulaciones, pueden prepararse con recubrimientos entéricos, adaptados para la administración sostenida o controlada del ingrediente activo. Así, por ejemplo, los compuestos de la presente invención, pueden formularse en dispositivos de suministro transdérmico o subcutáneo. Estos sistemas de suministro, son ventajosos, cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto, y cuando es crucial la conformidad del paciente. Los compuestos, en los sistemas de suministro transdérmico, frecuentemente, se encuentran unidos a un soporte sólido adherente a la piel. El compuesto de interés, puede también combinarse con un mejorador de la penetración, como por ejemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro sostenido, se insertan subcutáneamente, en una capa subdérmica, mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos, encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, como por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, como por ejemplo, ácido poliácético.

Las formulaciones apropiadas, conjuntamente con portadores o soportes, diluyentes, y excipientes, se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, - La ciencia y la práctica de la farmacia -, 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª Edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en el sector de las formulaciones, podrá modificar las formulaciones, dentro de las enseñanzas de la especificación, para proporcionar numerosas formulaciones para una vía o ruta de administración particular, sin convertir a la composiciones de la presente invención en inestables, o comprometiendo su actividad terapéutica.

60 La modificación de los presentes compuestos, para convertir a éstos en más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede realizarse de una forma muy sencilla, mediante modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.), las cuales se encuentran dentro de los conocimientos ordinarios correspondientes al arte especializado de la técnica. Se encuentra también dentro de los conocimientos ordinarios correspondientes al arte especializado de la técnica, el modificar la ruta o vía de administración y régimen de dosificación, de un compuesto particular, con objeto de gobernar la farmacocinética de los presentes compuestos, para una máximo efecto  
65 beneficioso en los pacientes.

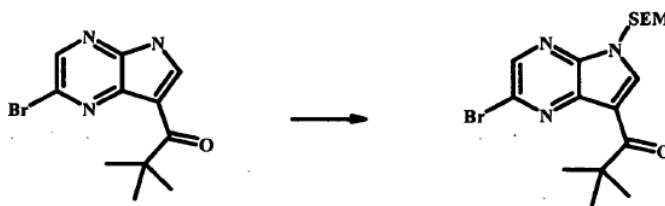
El término "cantidad terapéuticamente efectiva", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de una enfermedad, en un individuo. La dosis, se ajustará a los requerimientos del individuo, en cada caso particular. La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites, en dependencia de numerosos factores, tales como la gravedad de la de la enfermedad a ser tratada, la edad, y las condiciones generales de salud del paciente, otros medicamentos con los cuales se esté tratando el paciente, la ruta y la forma de administración, y las preferencias y experiencia del médico practicante involucrado. Para la dosificación oral, una dosificación diaria preferida comprendida dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg/Kg de peso corporal, por día, debería ser apropiada en una monoterapia y / o una terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/Kg de peso corporal, por día, de una forma más preferida, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal, por día, siendo, la mayormente preferida, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/Kg de peso corporal, por día. Así, de este modo, la administración a un persona de 70 kg de peso, el rango de dosificación, será el correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 7 mg hasta aproximadamente 0,7 g por día. La dosificación oral, puede administrarse como una dosis oral, o en dosificaciones divididas, de una forma típica, entre 1 y 5 dosificaciones por día. Generalmente, el tratamiento, se inicia con dosificaciones menores, las cuales son menores que la dosis óptima del compuesto. A continuación de ello, la dosificación, se incrementa, en pequeños incrementos, hasta que se alcance el óptimo efecto para el paciente individual. Una persona experta en el arte especializado de la técnica del tratamiento de enfermedades del tipo que se describen aquí, en este documento, será capaz, sin ninguna experimentación excesiva, y en concordancia con sus conocimientos personales, su experiencia, y las revelaciones de esta invención, de determinar la cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención, para una enfermedad y un paciente dados.

Las preparaciones farmacéuticas son, de una forma preferible, en formas dosificación unitaria. En tal tipo de forma, la preparación, se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria, puede ser una preparación envasada, conteniendo, el envasado, cantidades discretas de la preparación, tales como tabletas envasadas, cápsulas, y materias en polvo, en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria, puede ser una cápsula, una tableta, un comprimido, o una pastilla en sí mismos, o ésta puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas, en forma envasada.

Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran la preparación y la evaluación biológica de los compuestos, dentro del ámbito de la invención. Los ejemplos y preparaciones que siguen a continuación, se facilitan para capacitar, a aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, a entender y a practicar, de una forma más clara, la presente invención. Éstos no deben considerarse como siendo limitativos de la invención, sino únicamente como siendo ilustrativos y representativos de ésta.

#### EJEMPLOS

Ejemplo 1.



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

Se procedió a añadir hidruro sódico (60% en aceite mineral, 0,019 g, 0,48 mmol), a una solución en régimen de agitación de 1-(2-bromo-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,094 g, 0,33 mmol) en 1,5 ml de *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de 0 – 5°C. La mezcla de aspecto amarillo burbujeante, se agitó, a una temperatura de 0 - 5°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación, se añadió cloruro de 2-(trimethylsilyl)etoximetilo (0,075 ml, 0,42 mmol). La mezcla resultante, de tonalidad turbia, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, se distribuyó entre 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, de una forma secuencial, con dos porciones de 10 ml de agua y 10 ml de una solución acuosa, saturada, de NaCl, se secó, sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, hasta la obtención de un aceite de color naranja. Cromatografía sobre gel de sílice (10% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,129 g (93%) de 1-[2-bromo-5-(2-trimethylsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, ligeramente impuro, como un aceite de color amarillo, el cual se utilizó, sin purificación adicional.

65

## Ejemplo 2.



7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,5-dihidro-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ona

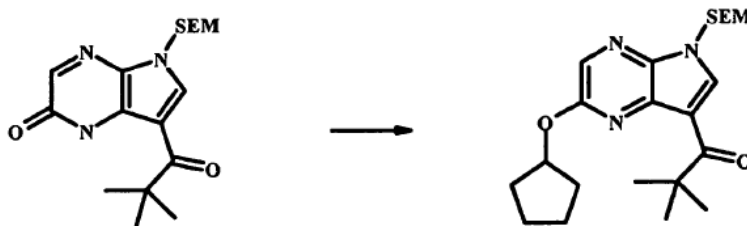
5

Se procedió a agitar una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,067 g, 0,16 mmol), 0,4 ml dioxano, 0,4 ml de agua, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,009 g, 0,01 mmol), 2-di-tert.-butilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,008 g, 0,02 mmol), y KOH recientemente molido (0,038 g, 0,67 mmol) en un tubo sellado, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. La mezcla de tonalidad naranja-negra resultante, se distribuyó entre 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua, con unas pocas gotas de etanol añadidas, con objeto de reducir las emulsiones. La capa acuosa, se extrajo con 5 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, con lo cual se obtuvo un aceite de tonalidad naranja. Cromatografía sobre gel de sílice (20->40% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,029 g (51%) de 7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,5-dihidro-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ona, como un sólido de color amarillo pálido.

10

15

## Ejemplo 3.



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

20

Se procedió a agitar una solución de 7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,5-dihidro-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ona (0,029 g, 0,082 mmol), 1 ml de tetrahidrofurano, ciclopentanol (0,010 ml, 0,11 mmol), tributilfosfina (0,025 ml, 0,1 mmol), y azodicarboxilato de diisopropilo (0,020 ml, 0,10 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 65 °C, durante un transcurso de tiempo de 17,5 horas y, a continuación, se dejó que ésta se enfriara. Se añadieron cantidades adicionales de ciclopentanol (0,020 ml, 0,22 mmol), tributilfosfina (0,050 ml, 0,20 mmol), y azodicarboxilato de diisopropilo (0,040 ml, 0,21 mmol), y la solución, se agitó, a una temperatura de 65 °C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas. La solución se tonalidad amarilla, se distribuyó, repartiéndola entre 5 ml de agua y 3 ml de acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó con 5 ml de una solución acuosa, saturada, de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, para proporcionar un aceite de color amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice (10%

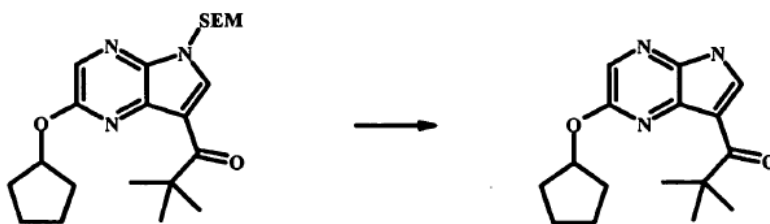
25

30

EtOAc/hexanos) proporcionó 0,017 g (51%) de 1-[2-ciclopentiloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, como un aceite incoloro.

35

## Ejemplo 4.



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

40

Se procedió a agitar una solución de 1-[2-ciclopentiloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,017 g, 0,041 mmol) en 1 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético, durante un transcurso de tiempo de 5 horas y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar un aceite de color amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice (0->40% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,012 g de un sólido de color amarillo. La

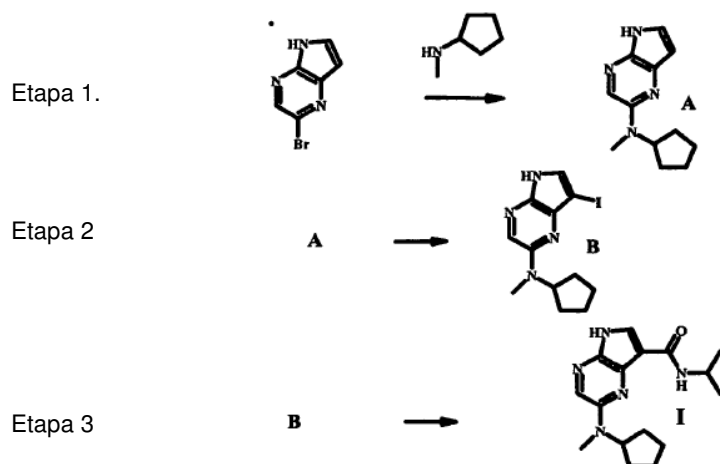
espectroscopia de  $^1\text{H}$  NMR, indicaba el hecho de que, este intermediario, era el aducto de formaldehído del producto deseado. El producto, se disolvió en 1 ml de etanol y, la solución, se trató con acetato sódico trihidratado 0,064 g, 0,47 mmol). La mezcla incolora obtenida, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas y, a continuación, se concentró. El residuo, se distribuyó, repartiéndolo entre 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. La capa orgánica se lavó, de una forma secuencial, con 5 ml de agua y 5 ml de una solución acuosa, saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró, para proporcionar 0,007 g (57%) de 1-(2-ciclopentiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona, como un sólido de color blanco, ligeramente impuro.

Los compuestos que se citan a continuación, se prepararon en concordancia con el procedimiento general anteriormente descrito, arriba:

1-(2-Cicloheptiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona  
 (2-Ciclohexiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona  
 1-(2-Isopropoxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona  
 1-[2-(1,2-Dimetil-propoxi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona  
 1-(2-Isobutoxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona  
 1-(2-sec-Butoxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona

Ejemplo 5.

Esquema 1.



Isopropilamida del ácido 2-(ciclopentil-metil-amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico

Etapa 1. Se procedió a disolver pirrolopirazina C (340 mg, 1,7 mmol) y *N*-metilciclopentilamina, en NMP (2 ml) y, se emplazaron en un tubo sellado. La solución, se irradió con microondas de alta intensidad, a una temperatura de 240 grados Celsius, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. Después de proceder al enfriado, la mezcla, se distribuyó, repartiéndola entre agua y acetato de etilo. El extracto, se envejeció sobre sulfato sódico anhidro, y se eliminaron los volátiles. El aducto deseado (A, 102 mg), se aisló mediante SGC, se eluyó con acetato de etilo en hexanos a una concentración del 10 al 60%, y exhibió una propiedades espectroscópicas, correspondientemente en concordancia con la estructura propuesta.

Etapa 2. Se procedió a disolver pirrolopirazina A (100 mg, 0,46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), y se enfrió a una temperatura de 0 grados Celsius. Se añadió hidróxido potásico en polvo (67 mg, 1,2 mmol) y yodo (127 mg, 0,5 mmol), de una forma secuencial, para proporcionar una solución, de tonalidad bronceada, después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 0 grados Celsius. La solución, se trató con agua, se descolorizó con trisulfato sódico acuoso al 10% y el precipitado resultante, se filtró. La torta de filtrado, se lavó con agua fresca, y se almacenó al vacío, a una temperatura de 50 grados Celsius, durante el transcurso de toda la noche. La materia en polvo de aspecto bronceado obtenida (B, 120 mg), exhibió unas propiedades espectroscópicas, correspondientemente en concordancia con la estructura propuesta.

Etapa 3. La amida deseada I, se preparó según la etapa 2, con B (110 mg, 0,32 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (135 mg, 1,0 mmol), procediendo a reemplazar la amina con iso-propilamina (0,08 ml, 1,0 mmol). Se obtuvo la amida I, como un sólido (35 mg): mp 277-278 °C; ESMS  $m/z$  302 ( $\text{M}^{+1}$ ), para un MW de 301.

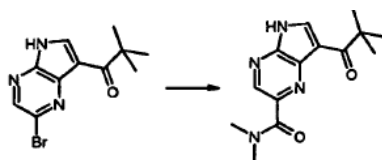
La isopropilamida del ácido 2-(3-metilamino-piperidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico, se obtuvo procediendo a reemplazar la *N*-metilciclopentilamina, con 3-metilaminopiperidina en la etapa 1, y conduciendo la reacción durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla cruda de reacción, se trabajó con dicarbonato de di-*tert*-butilo y 4-dimetilaminopiridina, procediendo a refluja tetrahidrofurano y sometiéndola a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo en hexanos a un factor de relación del 30 al 80%). El compuesto del epígrafe, se

obtuvo procediendo a reemplazar **B**, en la etapa 2, con éster tert.-butílico del ácido [1-(7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-piperidin-3-il]-metil-carbámico y a continuación, el producto de carbonización, se trató con ácido trifluoroacético en 1,2-dicloroetano a reflujo, para obtener el compuesto del epigrafe, como una sal de trifluoroacetato; punto de fusión 54-64 °C; MS  $m/z$  317 ( $M^{+H}$  para base libre).

5

Ejemplo 6.

10



15 Dimetilamida del ácido 7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxílico:

Se procedió a disolver 1-(2-bromo-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (50 mg, 0,177 mmol) en N,N-dimetilformamida y, el matraz, se purgó con monóxido de carbono. Se añadió dimetilamina (0,32 ml de una solución 5,5 M de etanol), seguido de un complejo de dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno, diclorometano (14 mg, 0,0177 mmol). Se acopló un balón llenado con monóxido de carbono y, el matraz, se agitó, en un baño a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 48 horas. La reacción, se procesó mediante la adición de agua y acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo, se lavaron con agua y, a continuación, con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar un residuo. El residuo, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para proporcionar 16 mg (32%) de producto. MP = 98-101°C, ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 275.

25

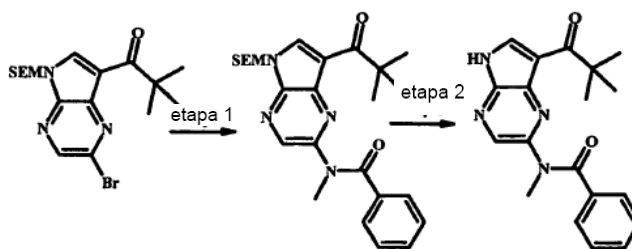
Ciclopentilamina del ácido 7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxílico.

Sustituyendo la ciclopentilamina por la dimetilamina. MP = 237,9-241,5°C, ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 315.

30

Ejemplo 7.

35



40

N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-benzamida

Etapa 1: Se procedió a calentar una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,25 g, 0,61 mmol), N-Metil-benzamida, (0,243 g, 1,8 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,185 g, 1,34 mmol), CuI (0,0175 g, 0,092 mmol) y N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (0,02 ml, 0,184 mmol) en tolueno, bajo atmósfera de argón, en un horno de microondas, a una temperatura de 110 °C, durante el transcurso de toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice, con EtOAc en hexano (gradiente de un 10% a un 40%, en 30 minutos), para proporcionar el producto deseado (60 mg, 21% de rendimiento productivo), como un aceite de color amarillo. 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45-7,24 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0 (s, 9H); MS [ $M+H$ ]<sup>+</sup>: 467.

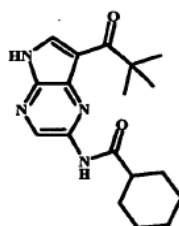
50

Etapa 2: Se siguieron los procedimientos generales de la forma que se ha descrito en estos ejemplos. 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,39-7,21 (m, 5H), 3,69 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); MS [ $M+H$ ]<sup>+</sup>: 337.

55

Ejemplo 8.

60



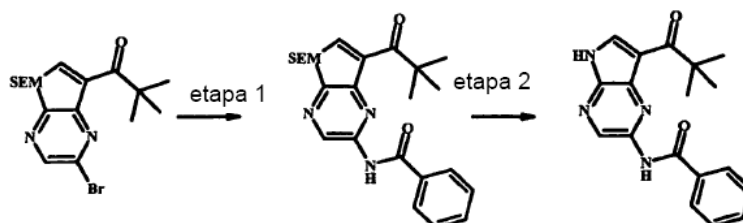
65



[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3b]pirazin-2-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico.

Se siguieron los procedimientos generales de la forma que se ha descrito en estos ejemplos.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 11H), 1,39 (s, 9H); MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 329.

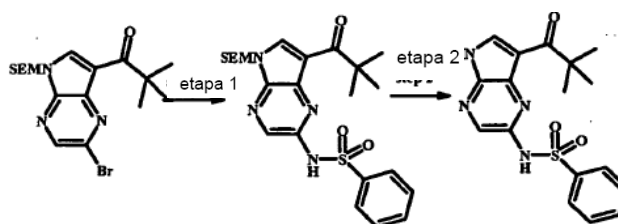
Ejemplo 9.



N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida.

Se siguieron los procedimientos generales de la forma que se ha descrito en estos ejemplos.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  12,85 (br s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14-8,12 (m, 2H), 1,62 (s) ppm, 7,765-7,53 (m, 3H), 1,40 (s, 9H); MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 323.

Ejemplo 10.

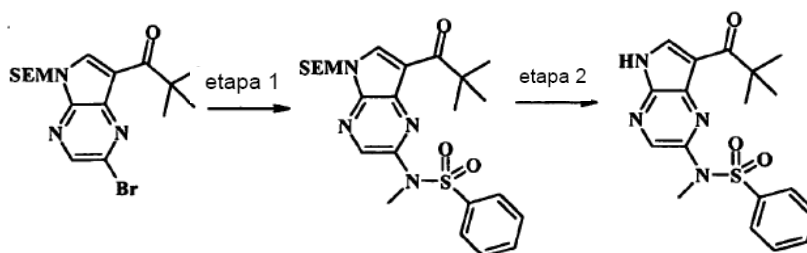


N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida

**[0152]** Etapa 1: Se procedió a calentar una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,25 g, 0,61 mmol), bencenosulfonamida (0,143 g, 0,91 mmol, 1,5 equivalentes), CuI (0,023 g, 0,12 mmol, 20 mol%), N, N-dimetilglicina (0,013 g, 0,12 mmol, 20 mol%) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0,323 g, 1,53 mmol, 2,5 equivalentes) en DMF (2 ml), bajo atmósfera de argón, en un horno microondas, a una temperatura de 153 °C, durante el transcurso de toda la noche. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados, se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se concentraron. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice con EtOAc en hexano (gradiente del 15% al 50%, en 20 minutos), para proporcionar 0,215 g de producto como una espuma de tonalidad amarillo pálido.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,61-7,47 (m, 3H), 5,67 (s, 2H), 2,64-3,58 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0 (s, 9H); MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 489.

Etapa 2: Se siguieron los procedimientos generales de la forma que se ha descrito en estos ejemplos.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 5H), 1,17 (s, 9H); MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 359.

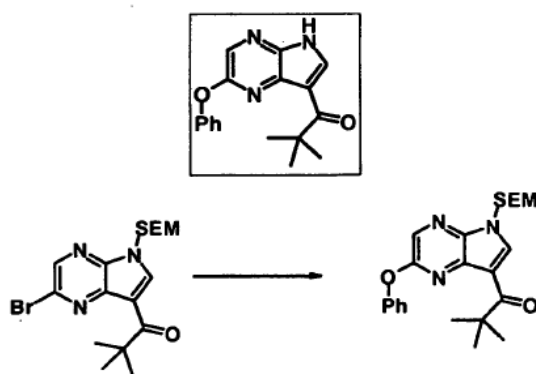
Ejemplo 11.



N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-bencenosulfonamida.

Se siguieron los procedimientos generales de la forma que se ha descrito en estos ejemplos, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que se reemplazó la bencenosulfonamida con la N-metilbencenosulfonamida, en la etapa 1. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,23 (s, 9H); [M+H]<sup>+</sup>: 373.

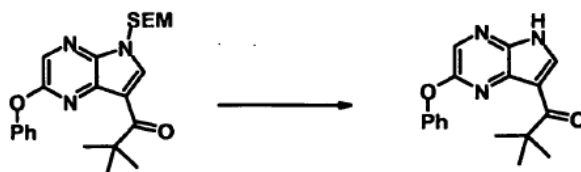
Ejemplo 12.



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

Se procedió a agitar una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimethylsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,051 g, 0,12 mmol), fenol (0,017 g, 0,18 mmol), fosfato potásico fosfate (0,056 g, 0,26 mmol), 2-di-tert.-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil (0,0041 g, 0,012 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,002 g, 0,009 mmol) en 1 ml de tolueno, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 13 horas y, a continuación, a una temperatura de 150 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla de color naranja resultante, se distribuyó, repartíendola entre 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. La capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, hasta la obtención de un aceite de color naranja. La cromatografía de columna (0-20% EtOAc/hexanos), proporcionó 0,032 g (62%) de 2,2-dimetil-1-[2-fenoxi-5-(2-trimethylsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, impura, como un aceite de color amarillo, la cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

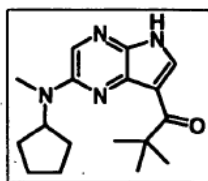
Ejemplo 13.



Se procedió a agitar una solución de 2,2-dimetil-1-[2-fenoxi-5-(2-trimethylsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, impura, preparada según los procedimientos generales de la forma que se describe en estos Ejemplos, (0,032 g, "0,075 mmol") en 1 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético, durante un transcurso de tiempo de 13 horas y, a continuación, ésta se concentró, hasta la consecución de un aceite de color verde-amarillo, el cual se distribuyó, repartíendolo entre 5 ml de una solución saturada, acuosa, de NaHCO<sub>3</sub>, y 5 ml de diclorometano. La capa acuosa se extrajo con 5 ml de diclorometano, y las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, hasta la consecución de un aceite de tonalidad amarillo pálido. El aceite, se disolvió en 1 ml de etanol y se trató con acetato sódico trihidratado (0,103 g, 0,756 mmol). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se concentró. El residuo, se distribuyó, repartíendolo entre 5 ml de agua y 5 ml de diclorometano. La capa acuosa, se extrajo con 5 ml de diclorometano, y las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar un aceite de tonalidad amarillo pálido. El aceite, se disolvió otra vez, y se trató con acetato sódico trihidratado (0,101 g, 0,745 mmol). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, a continuación, ésta se concentró. El residuo, se distribuyó, repartíendolo entre 5 ml de agua y 5 ml de diclorometano. La capa acuosa, se extrajo con 5 ml de diclorometano, y las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar un sólido de tonalidad blanquecina. La cromatografía de columna (0->33% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,014 g (65% desde impuro; 40% 2-etapa) de 2,2-dimetil-1-(2-fenoxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona, como un sólido de aspecto blanquecino.

Ejemplo 14.

5



10

15



20

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

25

Se procedió a agitar una solución de 1-[2-bromo-5-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pirazin-7-yl]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,051 g, 0,123 mmol) y metilciclopentilamina (0,050 ml, 0,44 mmol) en 1 ml de N-metilpirrolidinona, en un tubo sellado, a una temperatura de 200 °C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. Se añadió metilciclopentilamina adicional (0,100 ml, 0,88 mmol) y la solución, se agitó, a una temperatura de 200 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 días. Después de enfriado, la solución, de tonalidad naranja oscura, se distribuyó entre 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de una solución de ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se lavó, de una forma secuencial, con tres porciones de agua de 10 ml y 10 ml de una solución acuosa, saturada, de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar un aceite de color naranja. La cromatografía de columna (0-20% EtOAc/hexanos), proporcionó 0,030 g (58%) de 1-[2-(ciclopentil-metil-amino)-5-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, impura, la cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional.

30

Ejemplo 15.

35



40

45

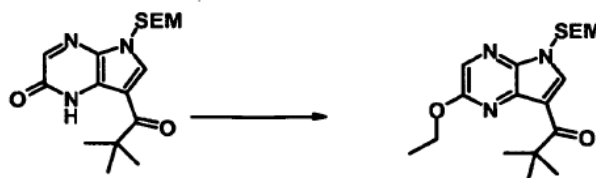
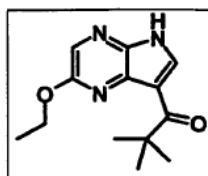
Una solución de 1-[2-(ciclopentil-metil-amino)-5-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, preparada según los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos, (0,030 g, 0,071 mmol) en 1 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, se concentró, tratando con tolueno, hasta la consecución de un aceite de color amarillo. El aceite, se disolvió en 1 ml de etanol, y trató con acetato sódico trihidratado (0,103 g, 0,760 mmol). Se procedió a agitar la mezcla de color amarillo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas y, a continuación, se concentró, para proporcionar un sólido de color amarillo. La cromatografía de columna (dos columnas: primera pasada, 0->40% EtOAc/hexanos; segunda pasada, 66% éter/hexanos), proporcionó 0,0045 g (21% desde impuro; 12% etapa dos) de 1-[2-(ciclopentil-metil-amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, como un sólido de color blanco.

50

Ejemplo 16.

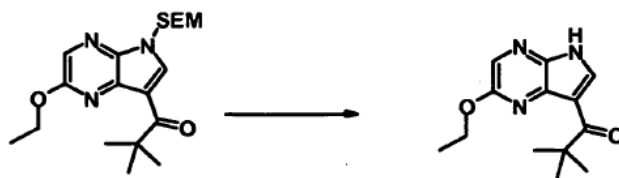
55

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



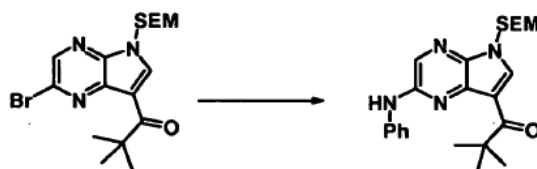
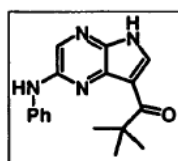
Se procedió a agitar, a reflujo, una mezcla de 7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,5-dihidropirrololo[2,3-b]pirazin-2-ona (0,080 g, 0,23 mmol), yodoetano (0,018 ml, 0,24 mmol) y carbonato potásico (0,038 g, 0,28 mmol) en 3 ml de acetona, durante el transcurso de toda la noche, y a continuación, se concentró. El residuo, se distribuyó entre 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar 0,075 g (86%) de 1-[2-etoxi-5-(2-trimethylsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona cruda, como un aceite de color amarillo, la cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

10 Ejemplo 17.



20 Se procedió a agitar una solución de 1-[2-etoxi-5-(2-trimethylsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona cruda (0,075 g, 0,20 mmol) en 2 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, ésta se concentró, tratando con tolueno. El residuo resultante, se disolvió en 3 ml de etanol y se trató con acetato sódico trihidratado (0,270 g, 1,98 mmol). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se concentró hasta la consecución de un residuo. La cromatografía de columna, (0->30% EtOAc/hexanos), proporcionó 0,039 g (80%) de 1-(2-etoxi-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona, como un sólido de color blanco.

Ejemplo 18.



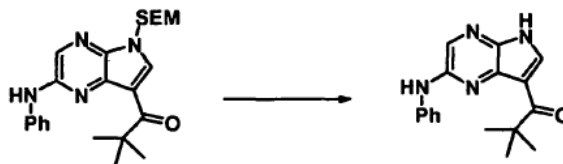
45 2,2-dimetil-1-(2-fenilamino-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona

Se procedió a agitar una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimethylsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,206 g, 0,50 mmol), carbonato potásico (0,152 g, 1,10 mmol), yoduro de cobre (I) (0,014 g, 0,075 mmol), prolina (0,017 g, 0,15 mmol) y anilina (0,46 ml, 5 mmol) en 1 ml de dimetilsulfido, a una temperatura de 90 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 días y, a continuación, se dejó que ésta se enfriara. La mezcla, se distribuyó, repartíendola entre 50 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua, y la capa orgánica, se lavó con 30 ml de

una solución acuosa, saturada, de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró, para proporcionar un residuo. La cromatografía de columna, (0->45% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,102 g (48%) de 2,2-dimetil-1-[2-fenilamino-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, como un sólido de color naranja pálido.

5 Ejemplo 19.

10



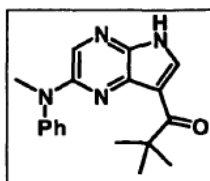
15 Se procedió a agitar una solución de 2,2-dimetil-1-[2-fenilamino-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (0,102 g, 0,240 mmol) en 2 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético, durante un transcurso de tiempo de 14 horas y, a continuación, ésta se concentró. La cromatografía de columna (20->70% EtOAc/hexanos, proporcionó 0,055 g del aducto formaldehído del producto deseado. Este intermediario, se disolvió en 1 ml de etanol y se trató con acetato sódico trihidratado (0,327 g, 2,40 mmol). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, y, el sólido, se aisló mediante filtrado, se lavó con agua y etanol, y se secó, para proporcionar 0,010 g (14%) de 2,2-dimetil-1-(2-fenilamino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona como un sólido de color amarillo.

25 Ejemplo 20.

25

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

30



35

40



45

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

50 Se procedió a agitar una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,053 g, 0,129 mmol), *N*-metilanilina (0,021 ml, 0,19 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,012 g, 0,013 mmol), BINAP (0,012 g, 0,019 mmol) y carbonato de cesio (0,084 g, 0,258 mmol) en 2ml de tolueno, a una temperatura de 120°C, en un horno de microondas, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, a una temperatura de 150°C, en un horno de microondas, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a continuación, a una temperatura de 180°C, en un horno microondas, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar un residuo. La cromatografía de columna (0->30% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,021 g (37%) de 2,2-dimetil-1-[2-(metil-fenil-amino)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona como un aceite de color amarillo.

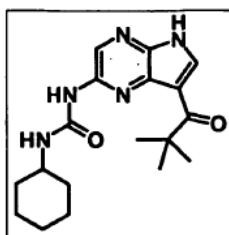
55

Ejemplo 21.



Se procedió a agitar una solución de 2,2-dimetil-1-[2-(metil-fenil-amino)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (0,021 g, 0,048 mmol) en 1 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, ésta se concentró. El residuo, se disolvió en 0,5 ml de etanol y se trató con acetato sódico trihidratado (0,065 g, 0,48 mmol). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 horas y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar un residuo. La cromatografía de columna (50->100% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,009 g (61%) de 2,2-dimetil-1-[2-(metil-fenil-amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 22.



Ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea

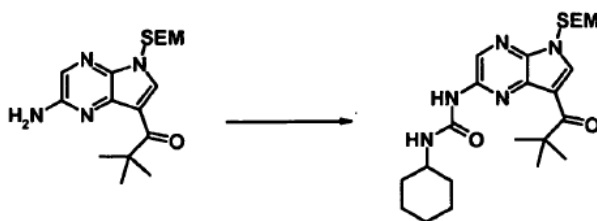
Se procedió a agitar una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,576 g, 1,40 mmol), benzofenonimina (0,26 ml, 1,54 mmol), carbonato de cesio (0,912 g, 2,80 mmol), acetato de paladio (0,031 g, 0,14 mmol) y BINAP (0,087 g, 0,14 mmol) en 14 ml de tetrahidrofurano, a una temperatura de 90°C, en un tubo sellado, durante un transcurso de tiempo de 64 horas y, a continuación, se concentró. El residuo resultante, se extrajo en 30 ml de acetato de etilo y se lavó, secuencialmente, con 30 ml de agua y 30 ml de una solución acuosa, saturada, de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar un residuo. La cromatografía de columna (10->25% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,670 g (93%) de 1-[2-(benzhidriliden-amino)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, como un aceite de color amarillo.

Ejemplo 23.



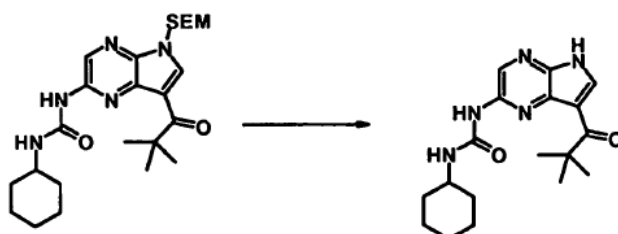
Se procedió a agitar una mezcla de 1-[2-(benzhidriliden-amino)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,670 g, 1,31 mmol), acetato sódico (0,258 g, 3,14 mmol) e clorhidrato de hidroxilamina (0,164 g, 2,36 mmol) en 13 ml de metanol, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar un residuo. La cromatografía de columna (10->50% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,359 g (79%) de 1-[2-amino-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, como un sólido de color blanco.

Ejemplo 24.



Se procedió a agitar, a reflujo, una solución de 1-[2-amino-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,100 g, 0,287 mmol) e isocianato de ciclohexilo (0,37 ml, 2,9 mmol) en 3 ml de dicloroetano, durante un transcurso de tiempo de 19 horas y, a continuación, se concentró, para proporcionar un residuo. La cromatografía de columna (10->50% EtOAc/hexanos), proporcionó 0,103 g (76%) de 1-ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea, como un sólido de color marrón.

Ejemplo 25.



Se procedió a agitar una solución de 1-ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,102 g, 0,215 mmol) en 2 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, se concentró, tratando dos veces con tolueno. El residuo, se disolvió en 2 ml de etanol, y se trató con acetato sódico trihidratado (0,293 g, 2,15 mmol). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas y, a continuación, se concentró, para proporcionar un residuo. La cromatografía de columna (50->80% EtOAc/hexanos), proporcionó 0,050 g (68%) de 1-ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea como un sólido de color blanco.

Compuesto preparado de una forma similar que la 1-ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea:

Cicloheptil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea

#### Información sobre el ensayo de las JAK

##### Determinación del valor IC<sub>50</sub> de la inhibición de la Quinasa de Janus

Las enzimas y sustrato de péptido utilizados, se describen abajo, a continuación:

JAK1: Dominio de la quinasa humana recombinante, procedente de Invitrogen (Cat # PV4774)

JAK3: Dominio de la quinasa humana recombinante, procedente de Millipore (Cat # 14-629), o preparada.

JAK2: Dominio de la quinasa humana recombinante, procedente de Millipore (Cat # 14-640)

Sustrato: péptido 14-mer biotinilado N-terminal, derivado del bucle de la activación de la JAK1, con la secuencia del sustrato de péptido: Biotin-KAIETDKEYTVKD

Las condiciones utilizadas para el ensayo, se describen abajo, a continuación:

Tampón de ensayo: Tampón Quinasa JAK: 50mM Hepes [pH 7,2], 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM DTT, 1 mg/ml BSA. El ensayo, se lleva a cabo en este tampón.

Formato de ensayo: Se procede a medir la actividad quinasa de las tres quinasas JAK, utilizando un ensayo de punto final, radioactivo, y con cantidades de trazas de <sup>33</sup>P-ATP. Los ensayos, se llevan a cabo en placas de polipropileno de 96 pozos.

#### Método experimental:

Todas las concentraciones, son finales, en la mezcla de reacción, y todas las incubaciones, se llevan a cabo a la temperatura ambiente. Las etapas del ensayo, se describen abajo, a continuación:

Los compuestos, se diluyen en serie, en 100% DMSO, de una forma típica, a una concentración de inicio de 10x de 1 mM. La concentración final de DMSO, en la reacción, es de un 10%.

Los compuestos, se preincuban con enzima (0,5nM JAK3 (comercialmente disponible en el mercado), 0,2nM JAK3 (preparado), 1nM JAK2, 5nM JAK1), durante un transcurso de tiempo de 10 minutos.

5 Los compuestos, se preincuban con enzima (0,5nM JAK3, 1nM JAK2, 5nM JAK1), durante un transcurso de tiempo de 10 minutos.

Las reacciones, se inician mediante la adición de un "cóctel" de dos sustratos (ATP y péptido, premezclados en el tampón de quinasa JAK). En los ensayos de JAK2/JAK3, se utilizan ATP y el péptido, a unas concentraciones de 1,5  $\mu$ M y 50  $\mu$ M, respectivamente. El ensayo de JAK1, se realiza a una concentración de ATP de 10  $\mu$ M, y una concentración de péptido 50  $\mu$ M. La duración del ensayo, para las JAK2 y JAK3, es un transcurso de tiempo de 20 minutos. El ensayo de JAK1, se lleva a cabo en un transcurso de tiempo de 40 minutos. Con la totalidad de las tres enzimas, se terminan las reacciones, mediante la adición de 0,5 EDTA, a una concentración final de 100 mM.

10 Se procede a transferir 25  $\mu$ l de las reacciones terminadas, a 150  $\mu$ l de una suspensión al 7,5% (volumen / volumen) de perlas de sefrosa recubiertas con estreptavidina, en una solución salina tamponada con fosfato, 1X, exenta de  $MgCl_2$  y  $CaCl_2$ , que contenía 50mM de EDTA, en placas de filtro de 96 pozos, de 1,2  $\mu$ m, del tipo "MultiScriin-BV"). Después de un tiempo de incubación de 30 minutos, la perlas, se lavan, bajo la acción del vacío, con los siguientes tampones:

3 a 4 lavados con 200  $\mu$ l de 2M NaCl.

3 a 4 lavados con 200  $\mu$ l de 2M NaCl, más 1% (volumen/volumen) de ácido fosfórico.

20 1 lavado con agua.

Las placas lavadas, se secan en un horno, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes situados entre 1 y 2 horas.

Se procede a añadir 70  $\mu$ l de fluido de centelleo Microscint 20, a cada pozo de las placas de filtro y, después de un transcurso de tiempo de por lo menos 30 minutos de incubación, se mide el recuento de centelleo, en un contador de centelleo del microplaca de la marca Perkinelmer.

25

Los resultados representativos del valor de IC<sub>50</sub>, se encuentran recopilados en la Tabla II que se facilita abajo, a continuación.

TABLA II

30

| Compuesto | IC <sub>50</sub> h-jak2-sf21-c | IC <sub>50</sub> h-jak3-sf21-c |
|-----------|--------------------------------|--------------------------------|
| I-1       | 0,1289                         | 0,0592                         |
| I-34      |                                | 0,47099                        |
| I-35      |                                | 0,49753                        |

Información sobre el ensayo de SYK

Determinación del valor IC<sub>50</sub> de la inhibición de tirosina quinasa esplénica (SYK)

35

El ensayo de la quinasa SYK, es un ensayo estándar de quinasa, adaptado a un formato de una placa de 96 pozos. Este ensayo, se realiza en un formato de 96 pozos, para la determinación del valor de IC<sub>50</sub>, con 8 muestras, las cuales representan diluciones logarítmicas de 10 mitades, y un volumen de reacción de 40  $\mu$ l. El ensayo, mide la incorporación de <sup>33</sup>PγATP radiomarcado, en un sustrato de péptido biotinilado N-terminal, derivado de una secuencia de consenso de fotoceptor de origen natural (Biotin-11aa DY\*E). Los productos fosforilados, se detectaron después de la terminación de las reacciones con EDTA, y la adición de perlas recubiertas con Estreptavidina. Los resultados representativos, se encuentran recopilados en la Tabla II, anteriormente, facilitada, arriba.

40

45 Placas de ensayo: Placas de filtro de 96 pozos, del tipo MultiScreen, de 0,65  $\mu$ m (Millipore, N° de Cat. : MADVNOB10)

Perlas recubiertas con Estreptavidina: Streptavidin Sepharose TM, suspensión 5,0 ml, en 50 mM EDTA/PBS diluido (1:100), (Amersham, N° de Cat.: 17-5113-01)

50 Compuestos: 10 mM en 100% dimetilsulfóxido (DMSO), concentración final: compuesto 0,003-100  $\mu$ M en 10% DMSO

Enzima: SYK RPA purificada, constructor truncado de Tirosina Quinasa Esplénica aa 360-635, solución stock 1 mg/ml, MW: 31,2 KDa, concentración final: 0,0005  $\mu$ M.

Péptido 1: El péptido biotinilado, se deriva de una secuencia de consenso de fósforo-aceptor de origen natural (Biotin-EPEGDYEEVLE), orden de pedido especial de QCB, solución stock 20 mM, concentración final; 5,0  $\mu$ M.

55 ATP: Adenosina-5'-trifosfato 20 mM, (ROCHE N° de Cat.: 93202720), concentración final: 20  $\mu$ M

Tampón: HEPES: ácido 2-hidroxiethylpiperazin-2-etanosulfónico (Sigma, N° de Cat.: H-3375) concentración final: 50mM HEPES pH7,5

BSA: Albúmina de suero Bovino de la fracción V, exento de ácidos grasos (Roche Diagnostics GmbH, N° de Cat.: 9100221) diluido a una concentración final de un 0,1%

60 EDTA: Solución stock EDTA 500 mM, (GIBCO, n° de Cat.: 15575-038) concentración final: 0,1 mM

DTT: 1,4-Ditiotreititol (Roche Diagnostics GmbH, N° de Cat.: 197777), concentración final: 1 mM



MgCl<sub>2</sub> x 6H<sub>2</sub>O: MERCK, N° de Cat. : 105833,1000, concentración final: 10 mM

Tampón de dilución de ensayo (ADB): 50 mM HEPES, 0,1 mM EGTA, 0,1 mM Vanadato de Na, 0,1 mM β-glicerofosfato, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 0,1% BSA, pH 7,5

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

5

Método experimental:

10 En un volumen de 40ml, se procedió a mezclar 26 ml de SYK360-635 humano recombinante [0,5 nM] diluido con ADB, con 4 ml de concentraciones 10x de los compuestos de ensayo [usualmente, 100 μM-0,003 μM] en [10%]DMSO y, la mezcla, se incubó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a la temperatura ambiente.

15 La reacción de la quinasa, se inició, mediante la adición de 10 μl 4 x cóctel de substrato que contenía el substrato del péptido DYE (0 ó 5 μM), ATP [20 μM] y 33PγATP [2μCi/rxn]. Después de proceder a la incubación, a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, la reacción, se terminó, mediante la transferencia de 25 μl de muestra de la reacción, a una membrana / placa Millipore MADVNOB de 0,65 μm, que contenía 200 μl de 5 mM EDTA y 20% de perlas recubiertas con Estreptavidina, en PBS.

20 Los radionucleótidos no enlazados, se lavaron, bajo la acción del vacío, con 3 x 250 μl 2M NaCl; 2 x 250 μl 2M NaCl+1% ácido fosfórico; 1 x 250 μl H<sub>2</sub>O. Después de que las últimas membranas / placas, se hubieron transferido a una placa adaptora y éstas se secan mediante calor, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una temperatura de 60°C, y después de haber añadido 50 μl de cóctel de centelleo, a cada pozo, se procedió, 4 horas después, a contar la radioactividad en un contador superior.

25 El porcentaje de inhibición, se calculó en base a la tasa de enzima no inhibida.

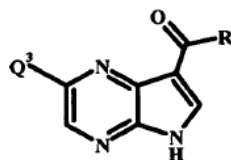
$$\% \text{ de inhibición} = 100 / (1 + (IC_{50}/\text{conc. de inhibidor})^n)$$

30 El valor de IC<sub>50</sub>, se calculó utilizando un ajuste de curva con un software de ajuste XL del tipo "XL fit software" (D Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK).

35 La invención anterior, se ha descrito, en algún detalle, a título ilustrativo y de ejemplo, para propósitos de claridad y de entendimiento. Será evidente, para una persona experta en el arte especializado de la técnica, el hecho de que pueden practicarse cambios y modificaciones, dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas. Así, por lo tanto, deberá entenderse el hecho de que, la descripción anterior, se pretende que sea descriptiva y, en ningún caso, restrictiva. El ámbito de la invención, por lo tanto, debería determinarse no con referencia a la descripción anterior, arriba facilitada, sino que, en su lugar, ésta, debería determinarse con referencia a las reivindicaciones anexas.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I



I

15 en donde:

R<sub>i</sub> es R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ó R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido con una o más R<sup>1a</sup>;

R<sup>1a</sup> es R<sup>1b</sup> ó R<sup>1c</sup>;

20 R<sup>1b</sup> es halógeno, oxo, hidroxilo, ó -CN;

R<sup>1c</sup> es -C(=O)O(R<sup>1f</sup>), -C(=O)CH<sub>2</sub>(R<sup>1c</sup>), -S(R<sup>1f</sup>), -S(O)<sub>2</sub>(R<sup>1f</sup>), ó -S(=O)

(R<sup>1f</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, amido, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi, ó heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituidos con una o más R<sup>1d</sup>;

R<sup>1d</sup> es H, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ó haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

25 R<sup>1c</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo;

R<sup>1f</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo;

R<sup>2</sup> es N(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>2a</sup> es, de una forma independiente, H ó R<sup>2b</sup>;

30 cada R<sup>2b</sup> es, de una forma independiente, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó heterocicloalquilalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más R<sup>2c</sup>;

R<sup>2c</sup> es R<sup>2d</sup> ó R<sup>2c</sup>;

R<sup>2d</sup> es halógeno, oxo, ó hidroxilo;

R<sup>2c</sup> es -N(R<sup>2g</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)(R<sup>2g</sup>), -C(=O)O(R<sup>2g</sup>), -C(=O)N(R<sup>2g</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2g</sup>)C(=O)(R<sup>2g</sup>), -S(-O)<sub>2</sub>(R<sup>2g</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2g</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo, opcionalmente

35 sustituidos con una o más R<sup>2f</sup>;

cada R<sup>2f</sup> es, de una forma independiente, H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>2g</sup> es, de una forma independiente, H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ó fenilo;

R<sup>3</sup> es -C(=O)R<sup>3a</sup>;

R<sup>3a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenilo, ó N(R<sup>3b</sup>)<sub>2</sub>;

40 cada R<sup>3b</sup> es, de una forma independiente, H ó alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es -O(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>4a</sup> es H ó R<sup>4b</sup>;

R<sup>4b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, bencilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, opcionalmente sustituidos con una o más R<sup>4c</sup>;

45 R<sup>4c</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ó alcoxi C<sub>1-6</sub>;

Q<sup>3</sup> es -O-Q<sup>3a</sup>, -C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>(Q<sup>3a</sup>), -N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, N(Q<sup>3a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(Q<sup>3a</sup>), -N(Q<sup>3a</sup>)C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -C(=O)N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, ó N(Q<sup>3a</sup>)C(=O)N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>;

cada Q<sup>3a</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo ó cicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más Q<sup>3d</sup>; y

cada Q<sup>3d</sup> es, de una forma independiente, Q<sup>3d</sup>, es Q<sup>3e</sup> ó Q<sup>3f</sup>;

50 Q<sup>3e</sup> es halógeno ó hidroxilo;

Q<sup>3f</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó heteroarilo, opcionalmente sustituido con una o más Q<sup>3g</sup>; y

cada Q<sup>3g</sup> es, de una forma independiente, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ó alcoxi C<sub>1-6</sub>;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

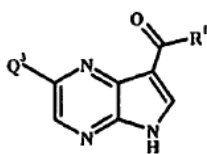
2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R, es R<sup>1</sup>.

3.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, de una forma preferible, tert.-butilo.

60

4.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R, es R<sup>2</sup>, y R<sup>2</sup> es NH(R<sup>2a</sup>) y R<sup>2a</sup> es R<sup>2b</sup>, de una forma preferible, R<sup>2b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

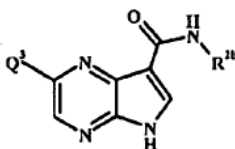
65 5.- Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula II:



II

- 5
- 10 en donde,  
 $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó cicloalquilalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más  $R^{1a}$ ;  
 $R^{1a}$ , es  $R^{1b}$  ó  $R^{1c}$ ;  
 $R^{1b}$ , es halógeno, oxo, hidroxilo, ó -CN;  
 $R^{1c}$ , es  $-C(=O)O(R^{1f})$ ,  $-C(=O)(CH_2)_m(R^{1e})$ ,  $-O(CH_2)_m(R^{1e})$ ,  $-S(R^{1f})$ ,  $-S(O)_2(R^{1f})$ , ó  $-S(=O)(R^{1f})$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , amino, amido, haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo ó heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más  $R^{1d}$ ;  
 $R^{1d}$ , es H, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , amino, alcoxi  $C_{1-6}$ , ó haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^{1e}$ , es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , ciano, haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo;  
 $R^{1f}$ , es H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo;  
 $m$  es 0, 1, ó 2; y  
 $Q^3$ , es tal y como se ha definido en la reivindicación 1.

6.- El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula III:



III

- 25
- 30
- 35 en donde,  
 $R^{2b}$  es, de una forma independiente, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ó heterocicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido con una o más  $R^{2c}$ ;  
 $R^{2c}$ , es  $R^{2d}$  ó  $R^{2e}$ ;  
 $R^{2d}$ , es halógeno, oxo, ó 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  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más  $R^{2f}$ ;  
cada  $R^{2f}$  es, de una forma independiente, H, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
cada  $R^{2g}$  es, de una forma independiente, H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , ó fenilo; y  
 $Q^3$ , es tal y como se define en la reivindicación 1.

7.- Un compuesto, según la reivindicación 1 ó 5, en donde,  $R^1$ , es alquilo  $C_{1-6}$ , de una forma preferible, tert.-butilo.

- 8.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  $Q^{3a}$ , es alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo ó cicloalquilo, opcionalmente sustituidos con una o más  $Q^{3d}$ , en donde,  $Q^{3d}$ , es tal y como se define en la reivindicación 1.

9.- Un compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en:

- 55 Isopropilamida del ácido 2-(ciclopentil-metil-amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico;  
1-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
1-(2-Ciclopentiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida);  
[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-amida del ácido ciclohexancarboxílico;  
N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-benzamida;  
60 N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida;  
N-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metilbencenosulfonamida;  
Dimetilamida del ácido 7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxílico;  
Isopropilamida del ácido 7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxílico;  
1-(2-Acetil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
65 1-(2-Isobutilil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
2,2-Dimetil-1-[2-(2-metil-benzoil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

- 1-(2-Benzoil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 Ciclopentilamida del ácido 7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-carboxílico;  
 2,2-Dimetil-1-[2-(piridin-4-carbonil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;  
 2,2-Dimetil-1-[2-(piridin-3-carbonil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 5 1-(2-Cicloheptiloxi-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-(2-Ciclohexiloxi-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-(2-Isopropoxi-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-(2-Etoxi-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 2,2-Dimetil-1-[2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 10 1-[2-(1,2-Dimetil-propoxi)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-(2-Isobutoxi-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-[2-(1-Benzil-1H-[2,3]triazol-4-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-Ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-urea;  
 1-Cicloheptil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-urea;
- 15 2,2-Dimetil-1-[2-(metil-fenil-amino)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;  
 1-(2-sec.-Butoxi-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 2,2-Dimetil-1-(2-fenilamino-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;  
 1-(2-Ciclopentiloxi-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;  
 1-[2-(Ciclopentil-metil-amino)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 20 2,2-Dimetil-1-(2-fenoxi-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;  
 2,2-Dimetil-1-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;  
 1-Ciclohexil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-urea;  
 1-Cicloheptil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-urea;  
 1-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona; y
- 25 1-[2-(6-Metoxi-piridin-2-ilamino)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona.

10.- El uso del compuesto de la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.

- 30 11.- Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.