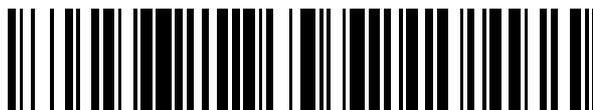


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 973**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09713736 .8**
96 Fecha de presentación: **16.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2247592**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2010**

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

30 Prioridad:
25.02.2008 US 31035
22.01.2009 US 205724

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.12.2011

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

72 Inventor/es:
BAMBERG, Joe Timothy;
BARTLETT, Mark;
DU BOIS, Daisy Joe;
ELWORTHY, Todd Richard;
HENDRICKS, Robert Than;
HERMANN, Johannes Cornelius;
KONDRU, Rama K.;
LEMOINE, Remy;
LOU, Yan;
OWENS, Timothy D.;
PARK, Jaehyeon;
SMITH, David Bernard;
SOTH, Michael;
YANG, Hanbiao y
YEE, Calvin Wesley

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

ES 2 370 973 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa de pirrolopirazina

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

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

20 Los azoindoles y su empleo en el tratamiento de estados patológicos cspaces de modularse mediante la inhibición de proteína-quinasa se describen en la WO 03/000688 A1, US 2007/0049615 A1 y WO 03/082868 A1.

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

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

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

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

60 Sin embargo, a diferencia de la expresión relativamente omnipresente de la JAK1, JAK2 y Tyk2, la JAK3 tiene una expresión más restringida y regulada. Mientras que algunas JAK (JAK1, JAK2, Tyk2) se emplean para un gran número de receptores de citoquinas, la JAK3 se emplea solamente para aquellas citoquinas que contienen un γ c en su receptor. La JAK3 desempeña, pues, un papel en la señalización de citoquinas, cuyo receptor ha demostrado que

utiliza la cadena gamma habitual; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. La JAK1 interacciona, entre otros, con los receptores de las citoquinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21, mientras que la JAK2 interacciona entre otros con los receptores de la IL-9 y el TNF-alfa. Después de la unión de ciertas citoquinas con sus receptores (p.ej., IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) tiene lugar la oligomerización del receptor, formándose colas citoplasmáticas de quinasas JAK asociadas que se llevan a la proximidad y facilitan la transfosforilación de los restos tirosina de la quinasa JAK. Esta trans-fosforilación provoca la activación de la quinasa JAK.

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

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

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

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

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

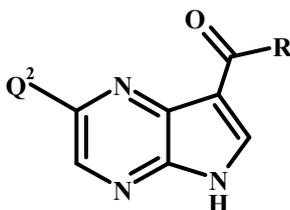
Además del rol de la SYK en la señalización BCR y la activación de las células B, desempeña también un papel clave en la desgranulación de mastocitos mediada por el FcεRI y en la activación de eosinófilos. La SYK interviene, pues, en los trastornos alérgicos, incluido el asma (véase la revisión de Wong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

estimulación del FcεR (Lach-Trifilieffe y col., Blood 96, 2506, 2000). Por lo tanto, los inhibidores de molécula pequeña de la SYK serán útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inducidas por alergia, incluido el asma.

- 5 En vista de los números estados patológicos contemplados como beneficiarios del tratamiento que implica la modulación de los mecanismos de la JAK y/o de la SYK, resulta evidente enseguida que los nuevos compuestos, que modulan los mecanismos de la JAK y/o de la SYK, y los métodos de uso de estos compuestos podrían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a un gran número de pacientes. Aquí se proporcionan nuevos derivados de pirrolopirazina para el uso en el tratamiento de estados patológicos, en los que se atacan los
10 mecanismos de la JAK y/o de la SYK o se inhiben las quinasas JAK o SYK, en particular la JAK3, y que son terapéuticamente útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

Los nuevos derivados de pirrolopirazina que se proporcionan aquí inhiben selectivamente la JAK3 y son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de la invención modulan los
15 mecanismos de la JAK y/o de la SYK son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, los compuestos preferidos inhiben selectivamente la JAK3. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden inhibir la JAK3 y la SYK, los compuestos preferidos son selectivos de la JAK3 de las quinasas JAK y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Por otro lado, los compuestos de la invención pueden inhibir la JAK3 y JAK2, dichos
20 compuestos preferidos son selectivos de la JAK3 de las quinasas JAK y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. De modo similar, los compuestos de la invención pueden inhibir la JAK3 y JAK1, los compuestos preferidos son selectivos de la JAK3 de las quinasas JAK y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

25 Esta solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I



I

en la que:

R es R¹, R², R³ o R⁴;

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

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

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

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

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

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

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

40 R² es N(R^{2a})₂;

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

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

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

45 R^{2d} es halógeno, oxo o hidroxilo;

R^{2e} es -N(R^{2g})₂, -C(=O)(R^{2g}), -C(=O)O(R^{2g}), -C(=O)N(R^{2g})₂,

-N(R^{2g})C(=O)(R^{2g}), -S(=O)₂(R^{2g}), -S(O)₂N(R^{2g})₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2f};

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

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

R³ es -C(=O)R^{3a};

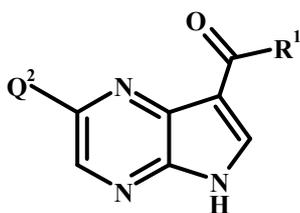
R^{3a} es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo o N(R^{3b})₂;

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

R⁴ es -O(R^{4a});

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

- R^{4b} es alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{4c} ;
- R^{4c} es halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;
- Q^2 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a} ;
- Q^{2a} es Q^{2b} o Q^{2c} ;
- Q^{2b} es halógeno, oxo, hidroxilo, $-CN$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$ o $-S(=O)CH_3$;
- Q^{2c} es Q^{2d} o Q^{2e} ;
- o dos Q^{2a} forman juntos un sistema de anillo bicíclico, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2b} o Q^{2c} ;
- Q^{2d} es $-O(Q^{2e})$, $-S(=O)_2(Q^{2e})$, $-C(=O)N(Q^{2e})_2$, $-S(O)_2(Q^{2e})$, $-C(=O)(Q^{2e})$, $-C(=O)O(Q^{2e})$, $-N(Q^{2e})_2$; $-N(Q^{2e})C(=O)(Q^{2e})$, $-N(Q^{2e})C(=O)O(Q^{2e})$ o $-N(Q^{2e})C(=O)N(Q^{2e})_2$;
- cada Q^{2e} es con independencia H o Q^{2e} ;
- cada Q^{2e} es con independencia alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2f} ;
- Q^{2f} es Q^{2g} o Q^{2h} ;
- Q^{2g} es halógeno, hidroxilo, ciano, oxo o $-C(=O)(Q^{2h})$;
- Q^{2h} es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2i} ; y
- Q^{2i} es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una variante de la anterior forma de ejecución, R es R^1 .
- En una variante de la anterior forma de ejecución, R^1 es alquilo C_1-C_6 .
- En una variante de la anterior forma de ejecución, el alquilo C_1-C_6 es tert-butilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^1 es $-CHC(CH_3)_3$.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^1 es iso-butilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^1 es iso-propilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^1 es cicloalquilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^1 es heterocicloalquilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^1 es bencilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^1 es fenilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R es R^2 y R^2 es $NH(R^{2a})$.
- En una variante de la anterior forma de ejecución, R^{2a} es R^{2b} .
- En una variante de la anterior forma de ejecución, R^{2b} es alquilo inferior.
- En una variante de la anterior forma de ejecución, el alquilo C_1-C_6 es iso-propilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^{2b} es heterocicloalquilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^{2b} es cicloalquilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^{2b} es heterocicloalquilo alquileno.
- En una variante de la anterior forma de ejecución, el heterocicloalquilo es pirrolidina.
- En una variante de la anterior forma de ejecución, el alquileno es metileno.
- En una variante de una cualquiera de las anteriores formas de ejecución, Q^2 es heterocicloalquilo.
- En una variante de la anterior forma de ejecución, Q^2 es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a} .
- En una variante de la anterior forma de ejecución, el heterocicloalquilo es pirrolidina.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución, el heterocicloalquilo es piperidina.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución, Q^2 es pirrolidina.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución, Q^2 es piperidina.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, Q^2 es heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a} .
- En una variante de la anterior forma de ejecución, el heteroarilo es piridina.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, Q^2 es heteroarilo, Q^{2a} es Q^{2c} y Q^{2c} es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2d} .
- En una variante de la anterior forma de ejecución, el heterocicloalquilo es piperazina.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución, Q^{2c} es piperazina.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución, el heterocicloalquilo es pirrolidina.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución, Q^{2c} es pirrolidina.
- En otra variante más de la anterior forma de ejecución, el heterocicloalquilo es piperidina.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución, Q^{2c} es piperidina.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, Q^2 es cicloalquilo.
- En una forma de ejecución del compuesto de la fórmula I, Q^2 es heteroarilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, los compuestos de interés se ajustan más específicamente a la fórmula II:



II

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

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

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

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

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

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

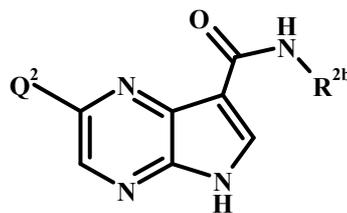
R^{1f} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

Q² tiene el significado definido anteriormente.

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

15

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



III

en la que R^{2b} es con independencia alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo alquilenilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2c};

20

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

R^{2d} es halógeno, oxo, o hidroxilo;

R^{2e} es -N(R^{2g})₂, -C(=O)(R^{2g}), -C(=O)O(R^{2g}), -C(=O)N(R^{2g})₂, -N(R^{2g})C(=O)(R^{2g}), -S(=O)₂(R^{2g}), -S(O)₂N(R^{2g})₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2f};

25

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

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

Q² tiene el significado definido anteriormente.

30

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{2b} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{2d} aquí definido. Con preferencia R^{2d} es hidroxilo.

35

En ciertas formas de ejecución de alguna de las fórmulas I, II o III, Q² es heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a} aquí definido.

40

En ciertas formas de ejecución de alguna de las fórmulas I, II o III, Q² es cicloalquilo o cicloalquilenilo, con preferencia cicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a} aquí definido.

45

En ciertas formas de ejecución de alguna de las fórmulas I, II o III, Q² es piperidinilo, pirrolidinilo, isoindolinilo, dihidroisoquinolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrocarbonilnilo, imidazolinilo, indolilo, piridinilo, pirrolopirazinilo, triazol, tiofenilo, furanilo, indazolilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiofenilo, pirrolopiridinilo o pirrolopirazinilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a} aquí definido.

En ciertas formas de ejecución de alguna de las fórmulas I, II o III, Q² es piperidinilo, pirrolidinilo, isoindolinilo, dihidroisoquinolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrocarbonilino o imidazolínulo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a} aquí definido.

- 5
- En ciertas formas de ejecución de alguna de las fórmulas I, II o III, Q² es indolilo, piridinilo, pirrolopirazinilo, triazol, tiofenilo, furanilo, indazolilo, imidazolilo, pirrolo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiofenilo, pirrolopiridinilo o pirrolopirazinilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a} aquí definido.
- 10 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I del grupo formado por:
 1-[2-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 isopropilamida del ácido 2-ciclohex-1-enil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 isopropilamida del ácido 2-ciclohexil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico; 1-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-5H-
 15 pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 [1-(7-isopropilcarbamoil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-piperidin-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo;
 isopropilamida del ácido 2-(3-metilamino-piperidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico; compuesto con ácido
 trifluor-acético;
- 20 2,2-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-2'-pirrolidin-1-il-5H-[2,5']bi[pirrolo[2,3-b]pirazinil]-7'-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclopentil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 25 1-[2-(2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(2-tiomorfolin-4-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 30 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-piperidin-2-ona;
 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrolidin-2-ona;
- 35 1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-(2-piridin-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 [1-(7-isopropilcarbamoil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-piperidin-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo;
- 40 isopropilamida del ácido 2-(3-metilamino-piperidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico; compuesto con ácido
 trifluor-acético;
 (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico;
 ciclopentilamida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
- 45 1-(2-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico;
 (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico;
 1-[2-(2-(3-metoxi-fenil)-ciclopent-1-enil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 6-[2-(7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ciclopent-1-enil]-piridina-2-carboxilato de etilo;
- 50 2,2-dimetil-1-[2-(2-fenil-ciclopent-1-enil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 5-[2-(7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ciclopent-1-enil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo;
 cianometil-metil-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 (1-metil-ciclohexil)-[2-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 1-(2-furan-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 55 (1-etil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 {2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 2,2-dimetil-1-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 60 2,2-dimetil-1-[2-(2-tiomorfolin-4-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(2-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(2-azepan-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 65 1-[2-[2-((S)-3-fluor-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

- 1-{2-[2-((R)-3-fluor-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-{2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-[2-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
5 1-[2-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
(1-metil-ciclohexil)-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
1-[2-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
(1-etil-propil)-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
{2-[5-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
10 {2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
(1-metil-ciclohexil)-[2-[2-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
{2-[5-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
{2-[5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
15 1-{2-[2-((1S,5R,6R)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
(1-metil-ciclohexil)-[2-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
dietilamida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
ciclopentil-metil-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
{2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
20 bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
{2-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
cianometil-metil-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
25 1-{2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-{2-[5-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-[5-(piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
3-dimetilamino-1-[5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carbonil]-azetidina-3-carbonitrilo;
30 1-{2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-[4-(piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
(1-metil-ciclohexil)-[2-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
35 {2-[5-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
1-(2-ciclopent-1-enil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-2'-pirrolidin-1-il-5H-[2,5']bi[pirrolo[2,3-b]pirazinil]-7'-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
N-[1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrolidin-3-il]-acetamida;
40 2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
1-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-(2-morfolin-4-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
1-[2-(5-fluor-indol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-[2-(5-metoxi-indol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
45 1-(2-indol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-(2-indazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2-{1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-3-il}-acetamida;
50 2,2-dimetil-1-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
1-(2-imidazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
55 1-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-(2-tiofen-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-(2-tiofen-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-(2-oxazol-5-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
60 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo;
2,2-dimetil-1-(2-pirazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(2H-pirazol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-(2-pirrol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
65 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

- 2,2-dimetil-1-(2-tiazol-5-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 [2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 5 1-{2-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-(2-benzo[b]tiofen-2-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(5-fenil-tiofen-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 10 1-[2-(1H-indol-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(1H-indol-3-il)-5-metil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(5-fenil-1H-pirrol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 15 1-{2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-{2-[1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(1-etil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 20 2,2-dimetil-1-(2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-(2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 1-{2-[1-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-{2-[1-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(6-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 25 1-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-{2-[1-(2-amino-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 (1-metil-ciclohexil)-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 30 1-(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 35 2,2-dimetil-1-(2-[1-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 1-(2-{1-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 (1-metil-ciclohexil)-[2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 2,2-dimetil-1-(2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 (1-metil-ciclopentil)-[2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 40 1-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 (1-etil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 [2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 ((S)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 45 ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 (2-amino-2-metil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 {2-[5-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 50 tert-butilamida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo; y
 (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-tiofen-2-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico.

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

60 En una variante del método anterior, dicho método anterior consiste además en administrar un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresivo, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I, en la que R es R¹.

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

5 En un aspecto, la solicitud describe un método para inhibir un trastorno de proliferación de células T, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I, en la que R es R².

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

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

15 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar un trastorno inmune, incluyendo: el lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo I, complicaciones del trasplante de órganos, trasplante ajeno, diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes de tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer y leucemia, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

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

25 En un aspecto, la solicitud describe un método para inhibir la actividad de la JAK3 que consiste en administrar el compuesto de la fórmula I, dicho compuesto presenta una IC₅₀ de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de actividad de la JAK3.

30 En una variante del método anterior, el compuesto presenta una IC₅₀ de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de actividad de la JAK3.

En una variante del método anterior, el compuesto presenta una IC₅₀ de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de actividad de la JAK3.

35 En un aspecto, la solicitud describe un método para inhibir la actividad de la SYK actividad que consiste en administrar el compuesto de la fórmula I, el compuesto presenta una IC₅₀ de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de actividad de la SYK.

40 En una variante del método anterior, el compuesto presenta una IC₅₀ de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de actividad de la SYK.

En una variante del método anterior, el compuesto presenta una IC₅₀ de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de actividad de la SYK.

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

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

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

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

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

65 En una variante, la anterior composición farmacéutica contiene además un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o

inmunosupresivo, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

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

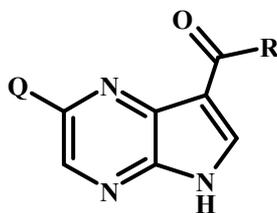
En un aspecto, la solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio.

10 En un aspecto, la solicitud proporciona el uso del compuesto de las fórmulas I, II o III para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno autoinmune.

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

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

La solicitud describe un compuesto de la fórmula IV



IV

en la que:

R es R¹, R², R³ o R⁴;

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

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

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

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

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

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

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

R² es N(R^{2a})₂;

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

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

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

R^{2d} es halógeno, oxo o hidroxilo;

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

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

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

45 R³ es -C(=O)R^{3a};

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

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

R⁴ es -O(R^{4a});

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

50 R^{4b} es alquilo inferior, fenilo, bencilo, haloalquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{4c};

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

Q es Q¹, Q², Q³ o Q⁴;

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

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

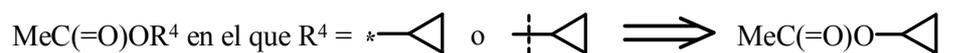
Q^{1b} es halógeno, hidroxilo, -CN, -S(Q^{1e}), -S(O)₂(Q^{1e}) o -S(=O)(Q^{1e});

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

- o dos Q^{1a} forman juntos un sistema de anillo bicíclico, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{1b} o Q^{1c} ;
 Q^{1d} es $-O(Q^{1e})$, $-S(=O)_2(Q^{1e})$, $-C(=O)N(Q^{1e})_2$, $-S(=O)_2(Q^{1e})$, $-C(=O)(Q^{1e})$, $-C(=O)O(Q^{1e})$, $-N(Q^{1e})_2$; $-$
 $N(Q^{1e})C(=O)(Q^{1e})$, $-N(Q^{1e})C(=O)O(Q^{1e})$ o $-N(Q^{1e})C(=O)N(Q^{1e})_2$;
 cada Q^{1e} es con independencia H o Q^{1e} ;
- 5 cada Q^{1e} es con independencia alquilo inferior, fenilo, bencilo, haloalquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{1f} ;
 Q^{1f} es Q^{1g} o Q^{1h} ;
 Q^{1g} es halógeno, hidroxilo, oxo o $-C(=O)(Q^{1h})$;
 Q^{1h} es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o
- 10 heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{1i} ;
 Q^{1i} es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior o alcoxi inferior;
- Q^2 es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a} ;
 Q^{2a} es Q^{2b} o Q^{2c} ;
 Q^{2b} es halógeno, oxo, hidroxilo, $-CN$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ o $-S(=O)CH_3$;
- 15 Q^{2c} es Q^{2d} o Q^{2e} ;
 o dos Q^{2a} forman juntos un sistema de anillo bicíclico, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2b} o Q^{2c} ;
 Q^{2d} es $-O(Q^{2e})$, $-S(=O)_2(Q^{2e})$, $-C(=O)N(Q^{2e})_2$, $-S(O)_2(Q^{2e})$, $-C(=O)(Q^{2e})$, $-C(=O)O(Q^{2e})$, $-N(Q^{2e})_2$; $-$
 $N(Q^{2e})C(=O)(Q^{2e})$, $-N(Q^{2e})C(=O)O(Q^{2e})$ o $-N(Q^{2e})C(=O)N(Q^{2e})_2$;
 cada Q^{2e} es con independencia H o Q^{2e} ;
- 20 cada Q^{2e} es con independencia alquilo inferior, fenilo, bencilo, haloalquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2f} ;
 Q^{2f} es Q^{2g} o Q^{2h} ;
 Q^{2g} es halógeno, hidroxilo, oxo o $-C(=O)(Q^{2h})$;
 Q^{2h} es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o
- 25 heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2i} ;
 Q^{2i} es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior o alcoxi inferior;
- Q^3 es $-O-Q^{3a}$, $-S-Q^{3a}$, $-C(=O)(Q^{3a})$, $-S(=O)(Q^{3a})$, $-S(=O)_2(Q^{3a})$, $-N(Q^{3a})_2$, $-NHC(=O)(Q^{3a})$, $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ o $-$
 $NHC(=O)N(Q^{3a})_2$;
 cada Q^{3a} es con independencia Q^{3b} o Q^{3c} ;
- 30 Q^{3b} es H;
 Q^{3c} es alquilo inferior, haloalquilo inferior, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{3d} ;
 Q^{3d} es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalquilo inferior;
- 35 Q^4 es Q^{4a} o Q^{4b} ;
 Q^{4a} es H o halógeno; y
 Q^{4b} es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o haloalquilo inferior;
- con la condición de que cuando R es R^4 , R^4 es $-O(R^{4a})$, R^{4a} es H y Q^4 es Q^{4a} , entonces Q^{4a} no sea H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 Los artículos "un" o "una" referidos a una entidad se emplean aquí para indicar una o más entidades; por ejemplo, un compuesto indica uno o más compuestos, pero por lo menos un compuesto. Por tanto los términos "uno" (o "una"), "uno o más" y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.
- La expresión "tiene el significado definido anteriormente" indica la definición más amplia de cada grupo que se indica
- 45 en el resumen de la invención o en la reivindicación más amplia. En todas las formas de ejecución que se presentan a continuación, los sustituyentes que pueden estar presentes y no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia indicada en el resumen de la invención.
- Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitoria, ya sea en el cuerpo de la reivindicación,
- 50 los términos "comprende(n)" y "comprender" deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases "tienen por lo menos" o "incluyen por lo menos". Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término "comprender" significa que el proceso incluye por lo menos los pasos mencionados, pero puede incluir otros pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término "comprender" significa que el compuesto o composición incluye por lo
- 55 menos las características o componentes mencionados, pero puede incluir también otras características o componentes adicionales.
- Tal como se emplea aquí, a menos que se indique explícitamente otra cosa, la conjunción "o" se emplea en el
- 60 sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "el uno, o el otro".
- El término "con independencia" se emplea aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier caso, con independencia de la presencia o la ausencia de otra variable que tenga el mismo significado o un significado distinto dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto, en el que R" aparece dos veces y se define como "con independencia carbono o nitrógeno", los dos R" pueden ser carbonos, los dos R" pueden ser nitrógenos, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.
- 65

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Tal como se emplea aquí, el término “acilo” indica un grupo de la fórmula $-C(=O)R$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término “alquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es alquilo aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término acilo C_{1-6} indica un resto $-C(=O)R$, que tiene 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, el término “arilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término “benzoílo” indica un resto “arilcarbonilo”, en el que R es fenilo.

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

Cuando el término “alquilo” se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en “fenilalquilo” o “hidroxialquilo”, esto indica que un resto alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se menciona específicamente. Así, p.ej., “fenilalquilo” indica un resto $R'R$ -, en el que R' es un resto fenilo y R es un resto alquileo, que se define en esta descripción, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alquileo. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos “arilalquilo” o “aralquilo” se interpretan de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Los términos “(het)arilalquilo” o “(het)aralquilo” se interpretan de modo similar, excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o a heteroarilo.

Tal como se emplea aquí, el término “haloalquilo” indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno. El término “haloalquilo inferior” indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno. Los ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoretilo.

Tal como se emplea aquí, el término “alquileo” indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(CH_2)_n$) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., $-CHMe-$ o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileo no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi” indica un resto $-O$ -alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, “alcoxi inferior” indica un resto $-O$ -alquilo, en el que alquilo es “alquilo inferior” ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, “alcoxi C_{1-10} ” indica un resto $-O$ -alquilo, en el que alquilo es alquilo C_{1-10} .

Tal como se emplea aquí, el término “hidroxialquilo” indica un resto alquilo, ya definido antes, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se ha/han reemplazado por grupos hidroxilo.

Tal como se emplea aquí, el término “cicloalquilo” indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Tal como se emplea aquí, “cicloalquilo C_{3-7} ” indica un cicloalquilo formado por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término “cicloalqueno” indica un resto carbocíclico parcialmente insaturado, de 5 a 7 átomos de carbono, a menos que se especifique otra cosa y que tiene un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Por ejemplo cicloalqueno C_{5-6} indica un resto cicloalqueno que tiene 5 ó 6 eslabones. En ciertas formas de ejecución, los restos cicloalqueno tienen un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. En otras formas de ejecución, los restos cicloalqueno tienen más de un enlace carbono-carbono dentro del anillo. Sin embargo, los anillos cicloalqueno rings no son aromáticos. Los restos cicloalqueno pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a: ciclopentenilo y ciclohexenilo.

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

Tal como se emplea aquí, el término “heteroarilo” indica un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 18 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en un anillo aromático. Los expertos en la materia ya saben que los anillos

heteroarilo tienen un carácter aromático menos acusado que sus homólogos formados exclusivamente por átomos de carbono. Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita tener solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, 5 pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo y oxadiazolinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxycarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, 10 alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, indazolilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopiracinilo y bencisotiazolilo.

Tal como se emplea aquí, el término "heterocicloalquilo", "heterociclico" o "heterociclo" indica un resto cíclico saturado monovalente, que consta de uno o más anillos, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, 20 alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidínilo, pirrolidinilo, hexahidroazepínilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidínilo e imidazolinilo.

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

Las abreviaturas más empleadas incluyen: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), 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), 35 azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), 45 dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (RT o t.amb.), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-) y terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

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

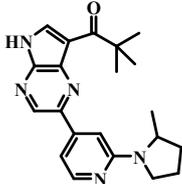
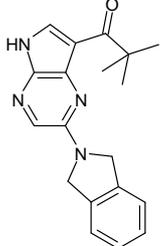
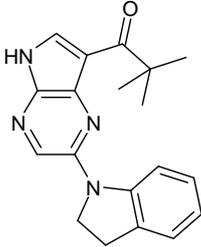
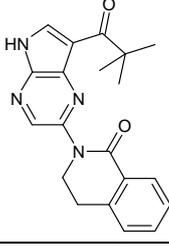
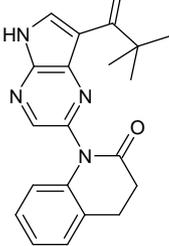
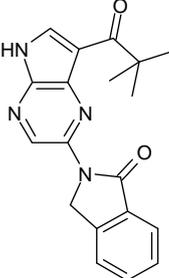
En general, en esta solicitud se emplea la nomenclatura basada en el programa AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma,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

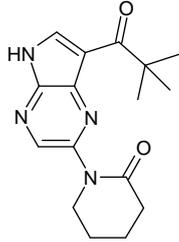
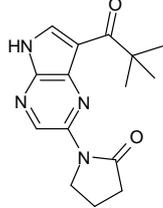
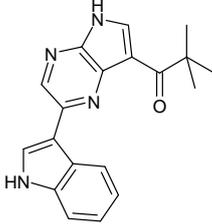
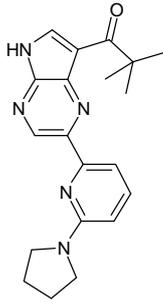
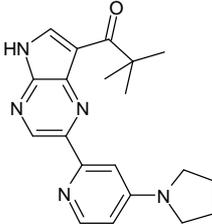
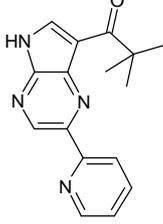
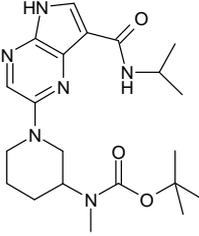
En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de la fórmula I.

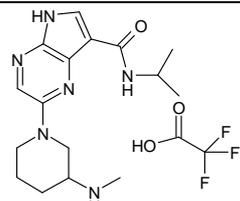
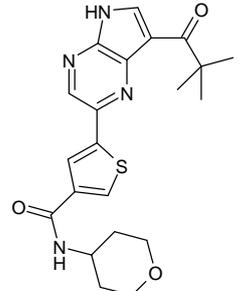
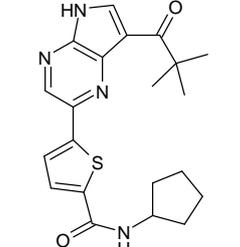
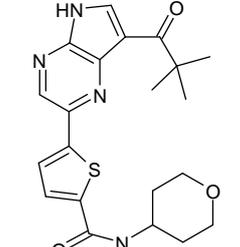
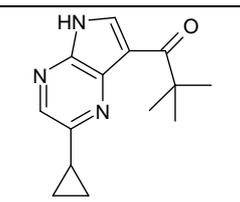
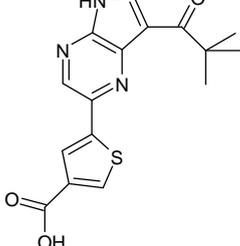
Tabla 1

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-1	1-[2-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		267,0-268,0
I-2	1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-3	isopropilamida del ácido 2-ciclohex-1-enil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		
I-4	isopropilamida del ácido 2-ciclohexil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		
I-5	1-[2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		257,0-260,0
I-6	1-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		215-223,6
I-7	[1-(7-isopropilcarbamoil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-piperidin-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo		251-252

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-8	isopropilamida del ácido 2-(3-metilamino-piperidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico, compuesto con ácido trifluor-acético		54-64
I-9	2,2-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-10	1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-2'-pirrolidin-1-il-5H-[2,5']bi[pirrolo[2,3-b]pirazinil]-7'-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-11	2,2-dimetil-1-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		275,1-276,4
I-12	1-[2-(1-ciclopentil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		193,3-199,3
I-13	2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		250,0-251,0
I-14	1-[2-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		226,0-228,0
I-15	2,2-dimetil-1-[2-(2-tiomorfolin-4-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		287,0-290,0

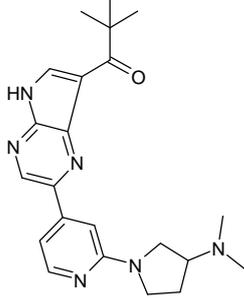
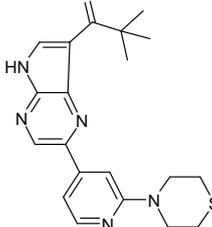
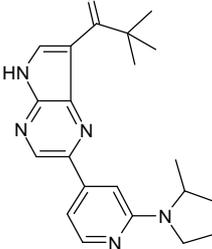
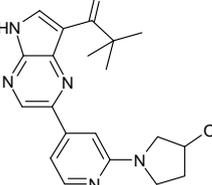
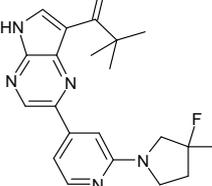
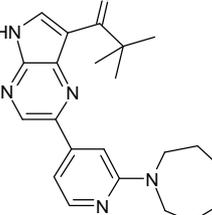
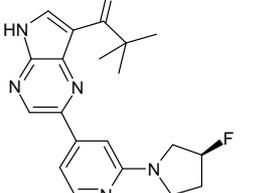
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-16	2,2-dimetil-1-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		220,0- 221,0
I-17	1-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-18	1-[2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-19	2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		
I-20	1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		
I-21	2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		

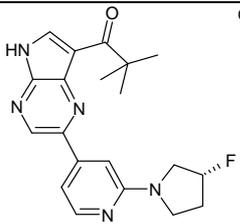
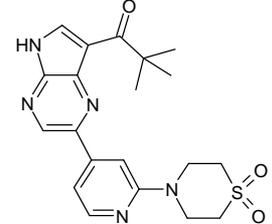
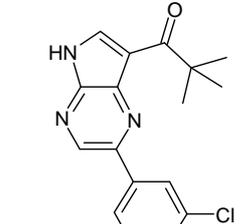
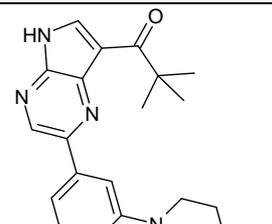
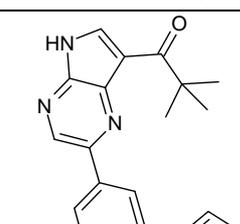
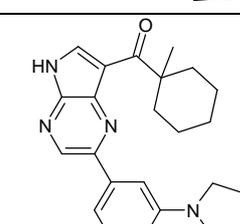
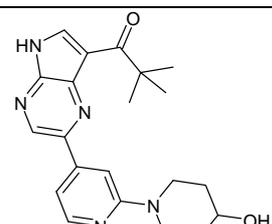
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-22	1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-piperidin-2-ona		
I-23	1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrolidin-2-ona		
I-24	1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-25	2,2-dimetil-1-[2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-26	2,2-dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-27	2,2-dimetil-1-(2-piridin-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-28	[1-(7-isopropilcarbamoil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-piperidin-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo		

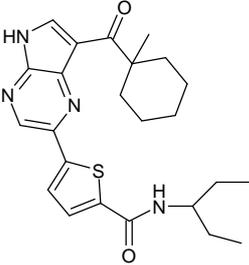
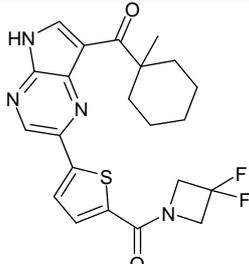
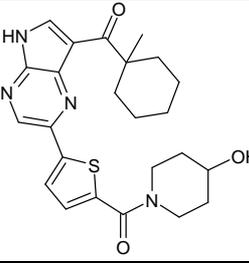
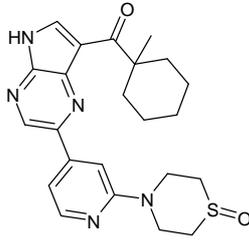
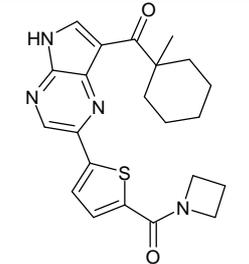
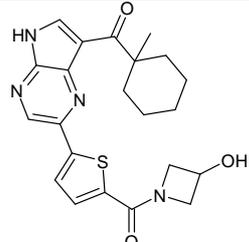
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-29	isopropilamida del ácido 2-(3-metilamino-piperidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico, compuesto con ácido trifluoracético		
I-30	(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico		
I-31	ciclopentilamida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-32	(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-33	1-(2-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-34	ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico		

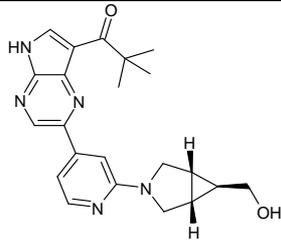
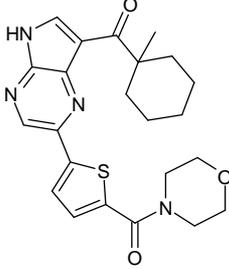
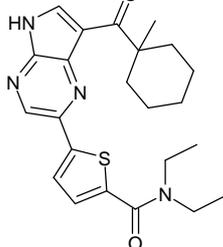
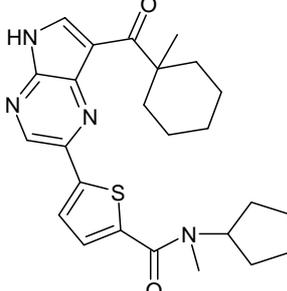
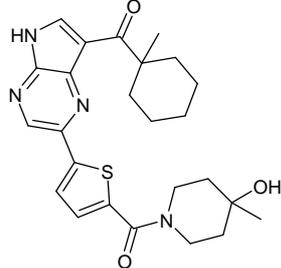
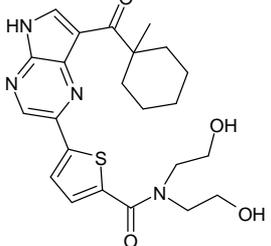
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-35	(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico		
I-36	1-{2-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclopent-1-enil]-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		
I-37	6-{2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-ciclopent-1-enil}-piridina-2-carboxilato de etilo		
I-38	2,2-dimetil-1-[2-(2-fenil-ciclopent-1-enil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-39	5-{2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-ciclopent-1-enil}-1H-indol-2-carboxilato de etilo		
I-40	cianometil-metil-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-41	(1-metil-ciclohexil)-{2-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il}-metanona		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-42	1-(2-furan-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-43	(1-etil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-44	{2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-45	2,2-dimetil-1-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-46	2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

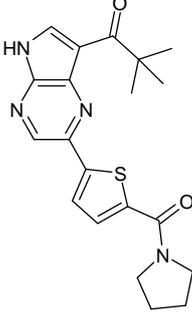
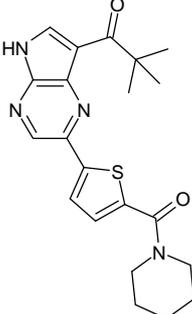
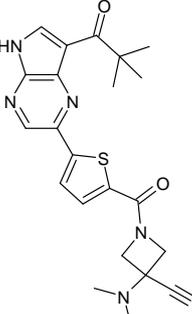
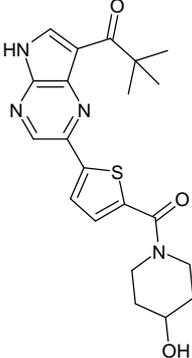
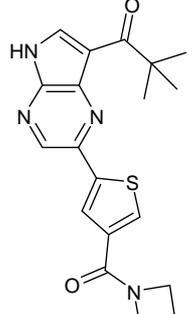
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-47	1-{2-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-48	2,2-dimetil-1-[2-(2-tiomorfolin-4-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-49	2,2-dimetil-1-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		
I-50	1-{2-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		
I-51	1-{2-[2-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-52	1-[2-(2-azepan-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-53	1-{2-[2-((S)-3-fluor-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		

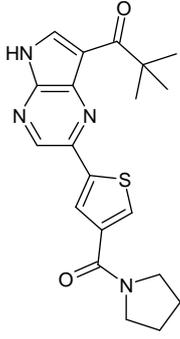
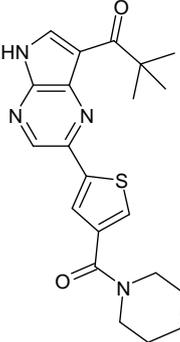
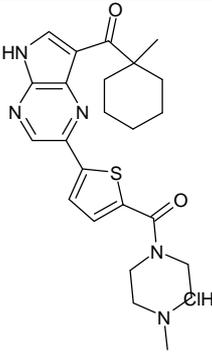
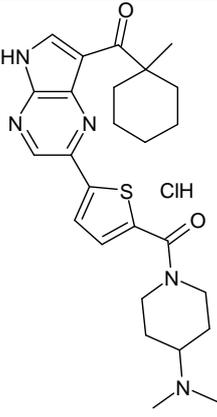
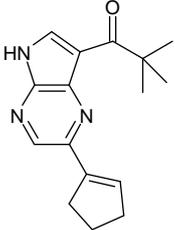
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-54	1-{2-[2-((R)-3-fluor-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-55	1-{2-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-56	1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-57	2,2-dimetil-1-{2-[2-(1-oxo-1λ ⁴ -tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		
I-58	1-[2-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-59	(1-metil-ciclohexil)-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		
I-60	1-[2-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-61	(1-etil-propil)-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-62	{2-[5-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-63	{2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-64	(1-metil-ciclohexil)-(2-[2-(1-oxo-1λ ⁴ -tio-morfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona		
I-65	{2-[5-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-66	{2-[5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-67	1-{2-[2-((1S,5R,6R)-6-hidroximetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-4-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		
I-68	(1-metil-ciclohexil)-{2-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-metanona		
I-69	dietilamida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-70	ciclopentil-metil-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-71	{2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-72	bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		

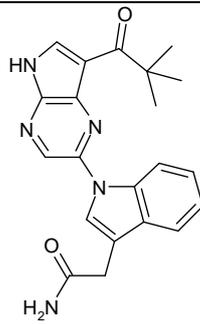
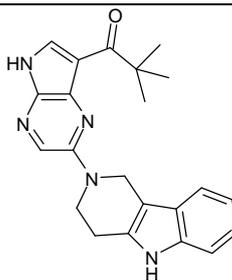
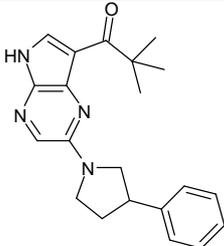
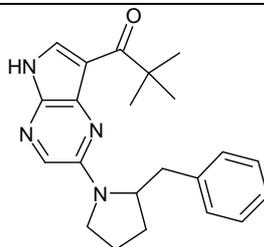
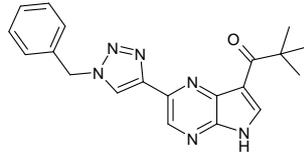
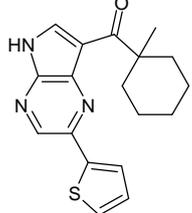
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-73	(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-74	{2-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-75	cianometil-metil-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-76	bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-77	1-{2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-78	1-{2-[5-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-79	2,2-dimetil-1-{2-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		
I-80	2,2-dimetil-1-{2-[5-(piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		
I-81	3-dimetilamino-1-{5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carbonil}-azetidina-3-carbonitrilo		
I-82	1-{2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-83	1-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		

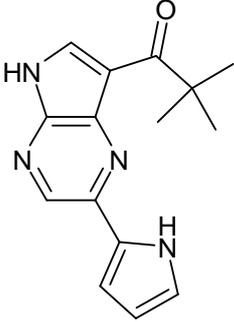
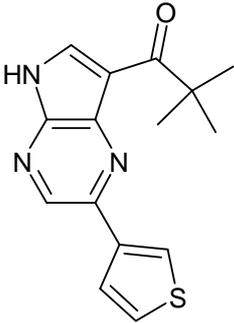
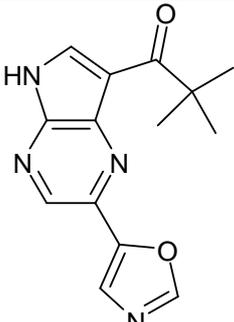
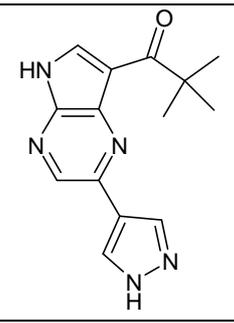
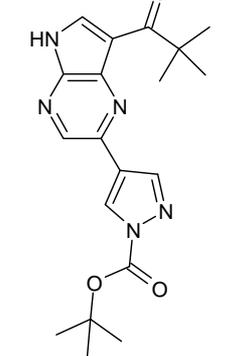
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-84	2,2-dimetil-1-{2-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		
I-85	2,2-dimetil-1-{2-[4-(piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		
I-86	(1-metil-ciclohexil)-{2-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-metanona		
I-87	{2-[5-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-88	1-(2-ciclopent-1-enil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		

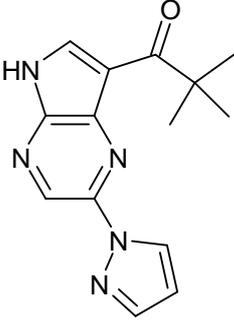
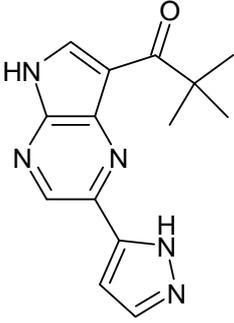
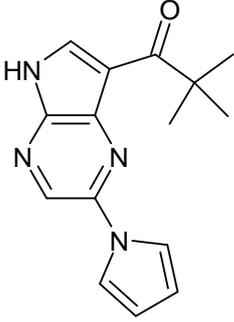
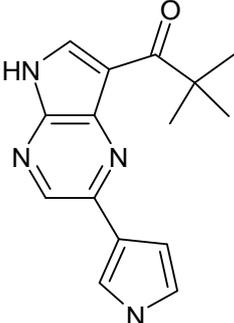
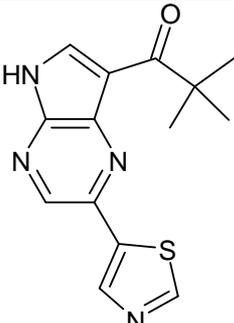
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-89	2,2-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-90	1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-2'-pirrolidin-1-il-5H-[2,5']bi[pirrolo[2,3-b]pirazinil]-7'-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-91	N-(1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida		
I-92	2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-93	1-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-94	2,2-dimetil-1-(2-morfolin-4-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		

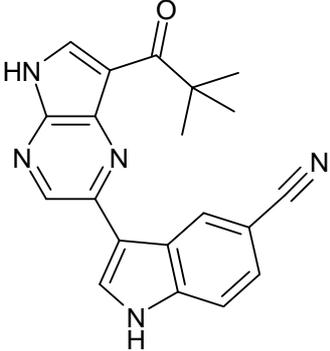
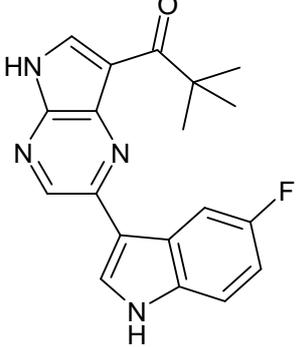
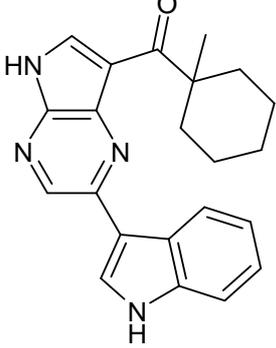
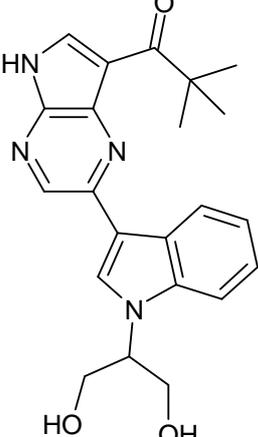
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-95	1-[2-(5-fluor-indol-1-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-96	1-[2-(5-metoxi-indol-1-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-97	1-(2-indol-1-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-98	1-(2-indazol-1-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-99	1-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-100	2,2-dimetil-1-[2-(1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

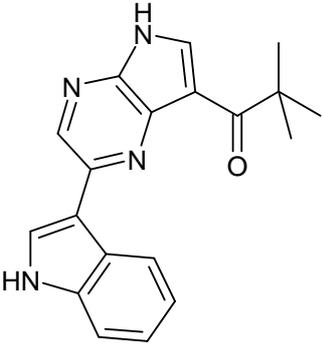
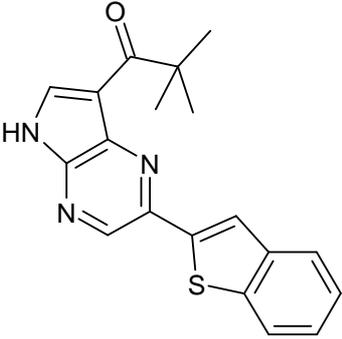
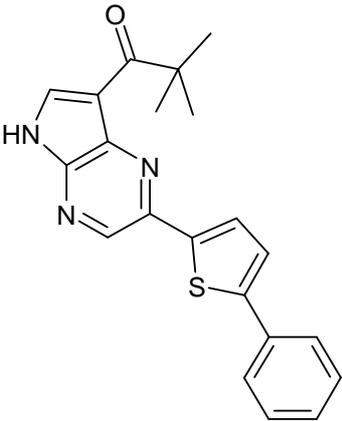
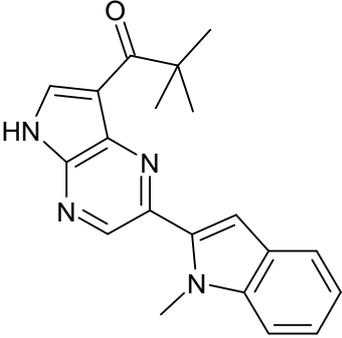
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-101	2-{1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-3-il}-acetamida		
I-102	2,2-dimetil-1-[2-(1,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-b]indol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-103	2,2-dimetil-1-[2-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-104	1-[2-(2-bencil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-105	1-[2-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-106	(1-metil-ciclohexil)-(2-tiofen-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona		

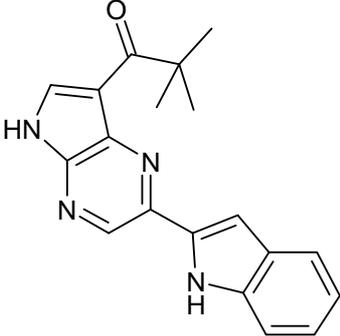
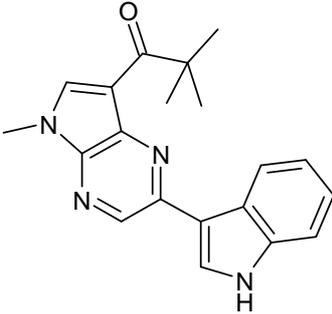
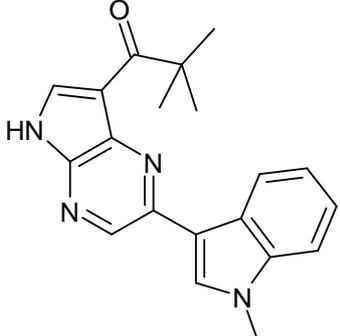
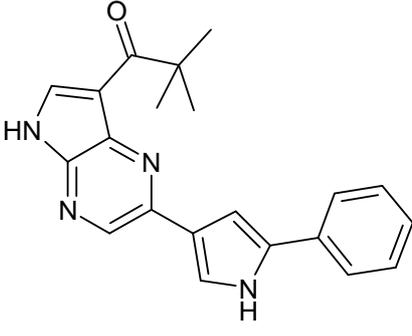
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-107	1-(2-imidazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-108	2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-109	2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-4,5-dihidroimidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-110	1-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-111	2,2-dimetil-1-(2-tiofen-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		

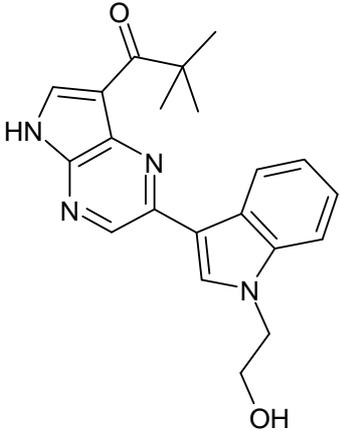
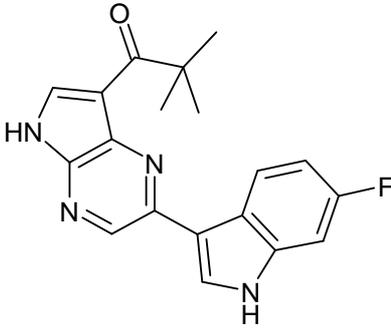
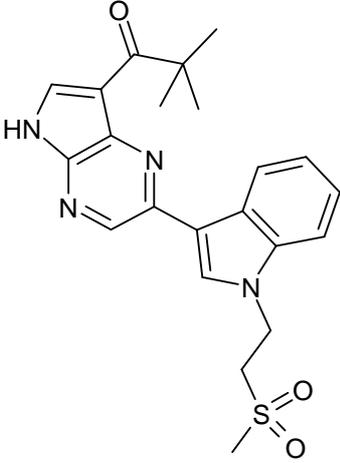
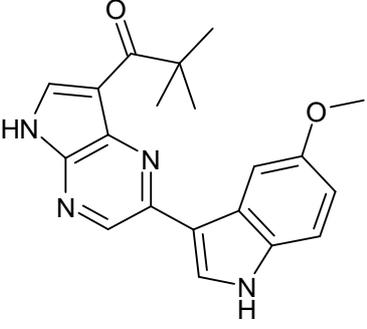
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-112	2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-113	2,2-dimetil-1-(2-tiofen-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-114	2,2-dimetil-1-(2-oxazol-5-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-115	2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-116	4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo		

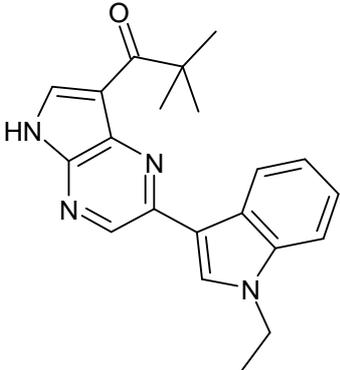
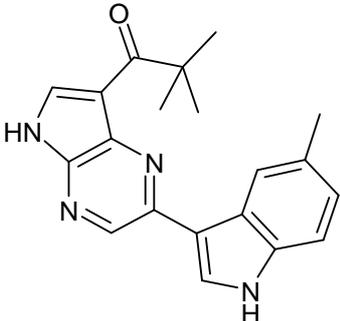
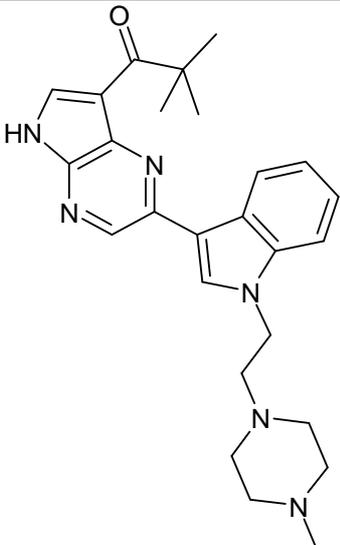
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-117	2,2-dimetil-1-(2-pirazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-118	2,2-dimetil-1-[2-(2H-pirazol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-119	2,2-dimetil-1-(2-pirrol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-120	2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-121	2,2-dimetil-1-(2-tiazol-5-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		

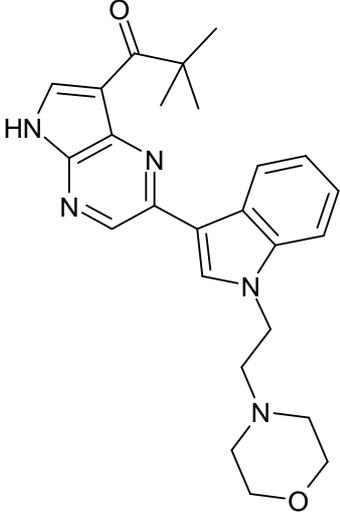
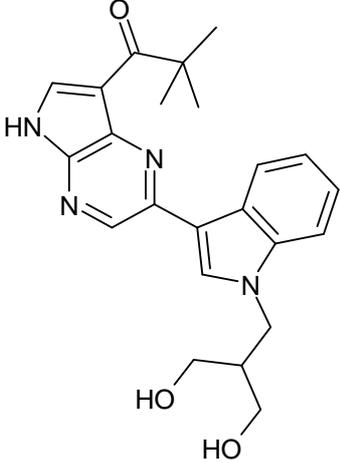
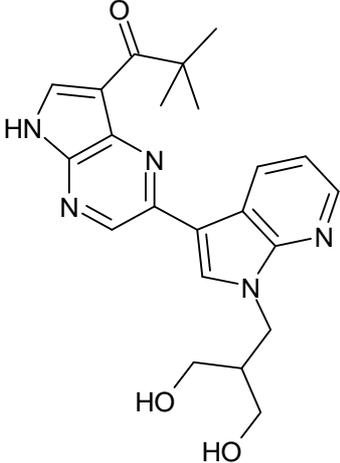
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-122	3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirroló-[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo		
I-123	1-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-124	[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-125	1-{2-[1-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		

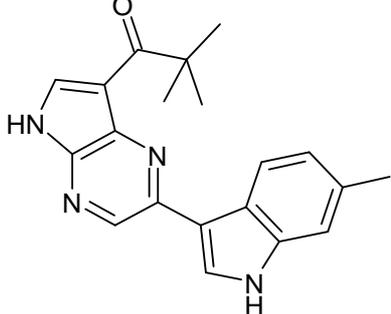
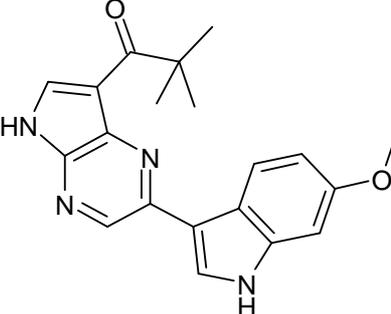
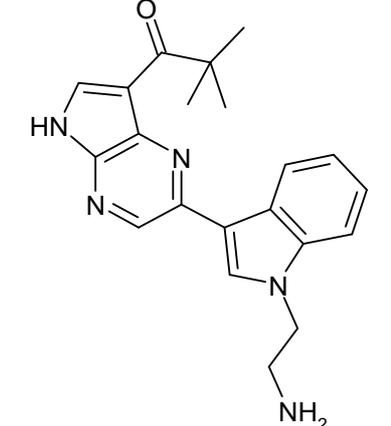
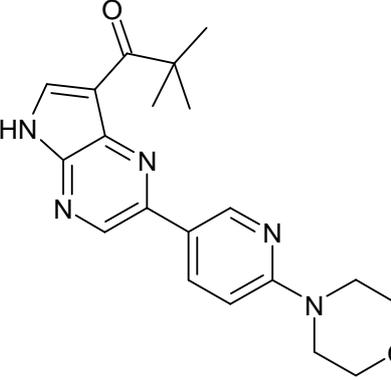
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-126	1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-127	1-(2-benzo[b]tiofen-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-128	2,2-dimetil-1-[2-(5-fenil-tiofen-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-129	2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

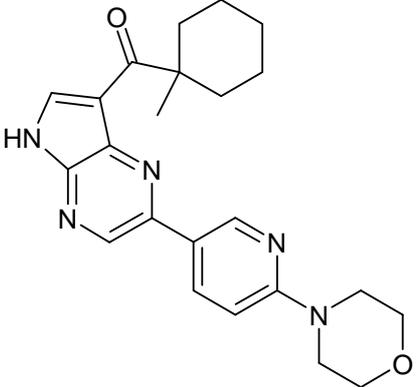
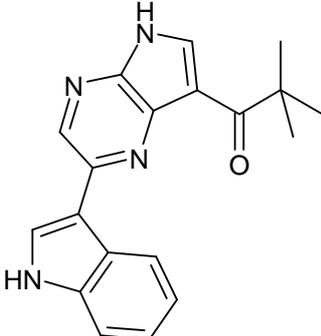
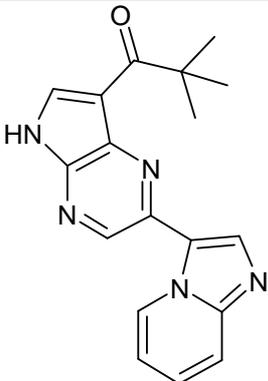
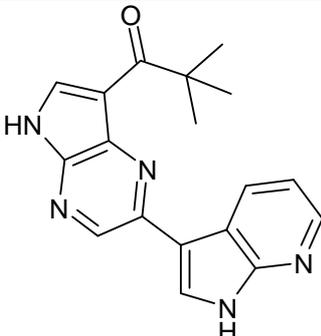
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-130	1-[2-(1H-indol-2-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-131	1-[2-(1H-indol-3-il)-5-metil-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-132	2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-133	2,2-dimetil-1-[2-(5-fenil-1H-pirrol-3-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

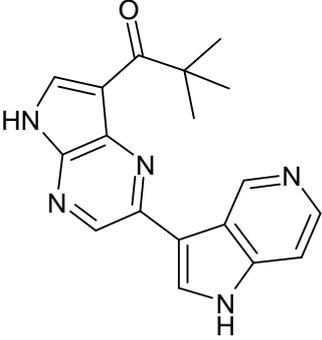
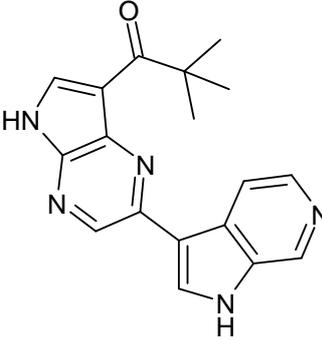
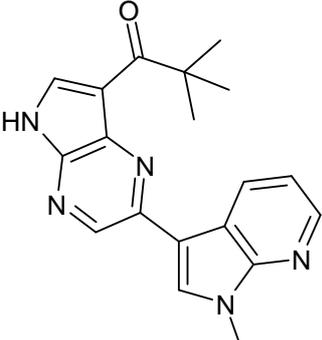
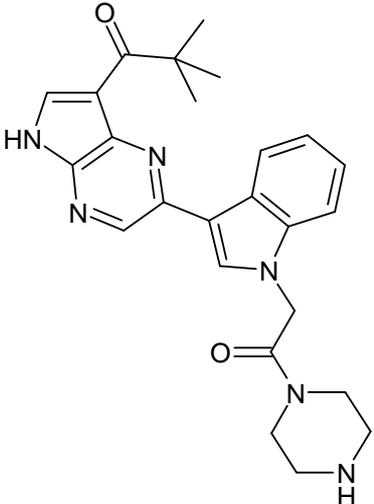
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-134	1-{2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-135	1-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-136	1-[2-[1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-137	1-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		

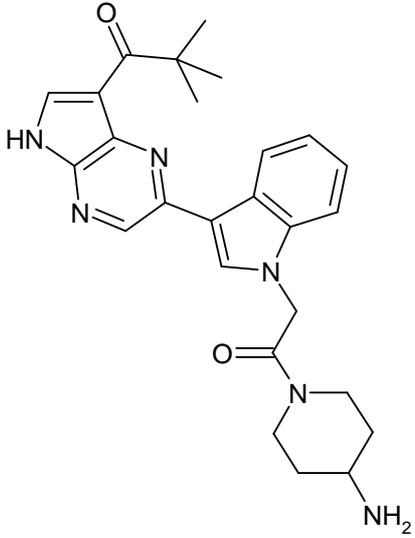
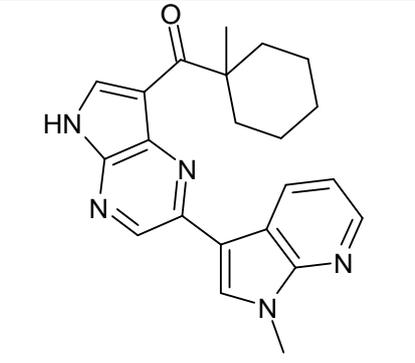
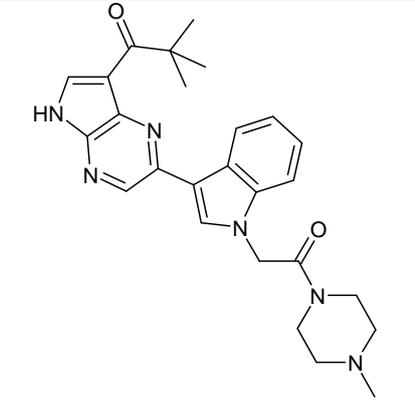
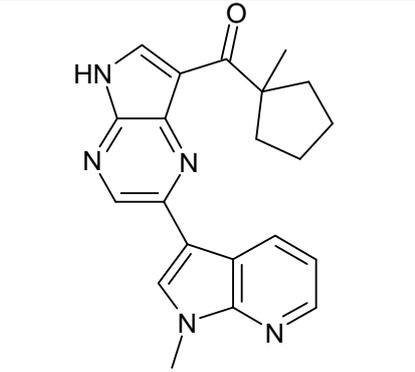
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-138	1-[2-(1-etil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-139	2,2-dimetil-1-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-140	2,2-dimetil-1-(2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		

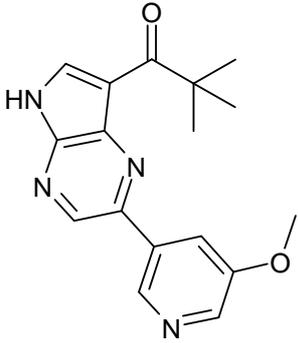
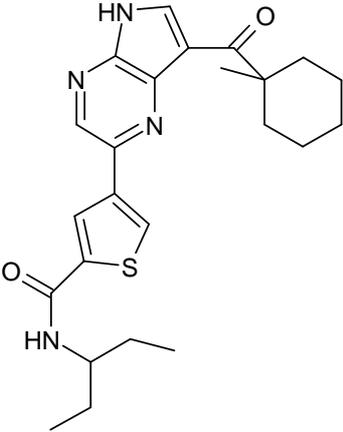
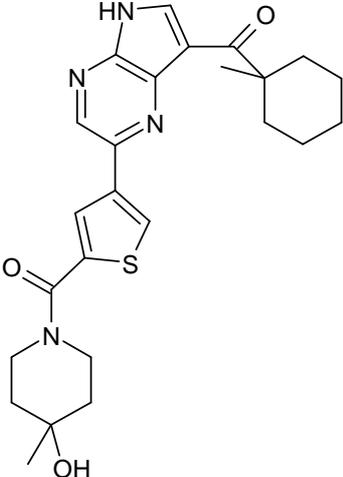
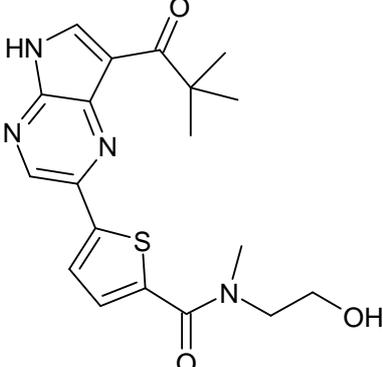
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-141	2,2-dimetil-1-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		
I-142	1-{2-[1-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-143	1-{2-[1-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		

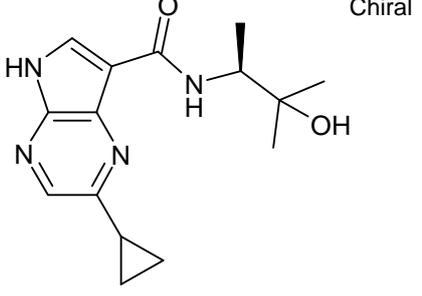
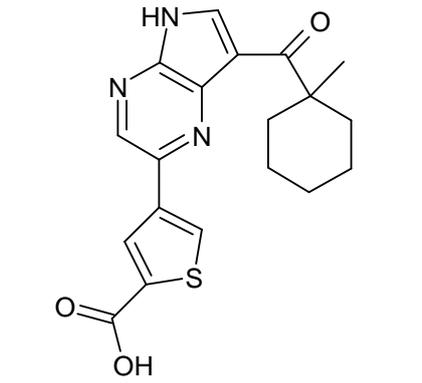
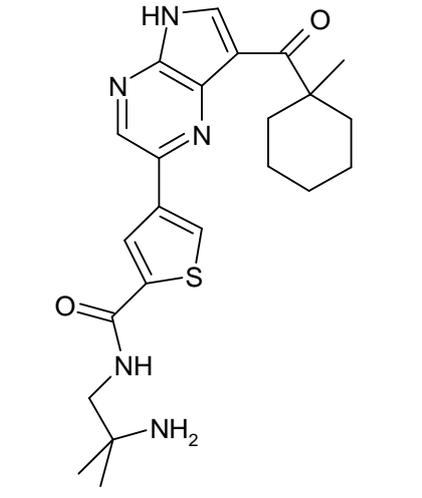
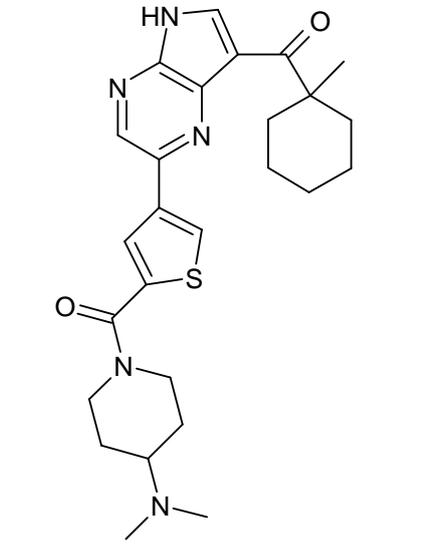
comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-144	2,2-dimetil-1-[2-(6-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-145	1-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-146	1-{2-[1-(2-amino-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-147	2,2-dimetil-1-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-148	(1-metil-ciclohexil)-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		
I-149	1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-150	1-(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-151	2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-152	2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-153	2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-154	2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		
I-155	2,2-dimetil-1-[2-[1-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-156	1-(2-{1-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-157	(1-metil-ciclohexil)-[2-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		
I-158	2,2-dimetil-1-(2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		
I-159	(1-metil-ciclopentil)-[2-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-160	1-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
I-161	(1-etil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-162	{2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona		
I-163	(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-164	((S)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]-pirazina-7-carboxílico		
I-165	ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-166	(2-amino-2-metil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		
I-167	{2-[5-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona		

comp.	nombre sistemático	estructura	p.f.
I-168	(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		
I-169	tert-butilamida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		
I-170	2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo-[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo		
I-171	(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-tiofen-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden integrarse a una forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden contener los ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosis diarias que se pretende administrar. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o

cápsulas rellenas para el uso oral; o en la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contiene del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término “preparación” o “forma de dosificación” puede incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia sabrá apreciar que un ingrediente activo puede formar parte de diferentes preparaciones en función del órgano o tejido que son objeto del tratamiento, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.

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

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el

5 polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

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

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

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

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

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

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

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

65 La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que

son bien conocidas de los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben además modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar mejor la farmacocinética de los compuestos presentes para que tengan el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

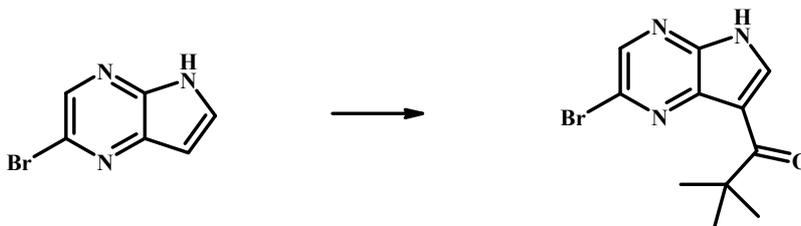
- 5 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que
 10 atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentaciones innecesarias y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente
 15 invención para una enfermedad y paciente concretos.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas, cápsulas envasadas y polvos en viales. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o puede ser el número apropiado de una cualquiera de estas en forma envasada.
 20
 25

Los siguientes ejemplos ilustran la obtención y la evaluación biológica de los compuestos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos en síntesis orgánica una
 30 mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deben considerarse como una limitación del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

EJEMPLOS

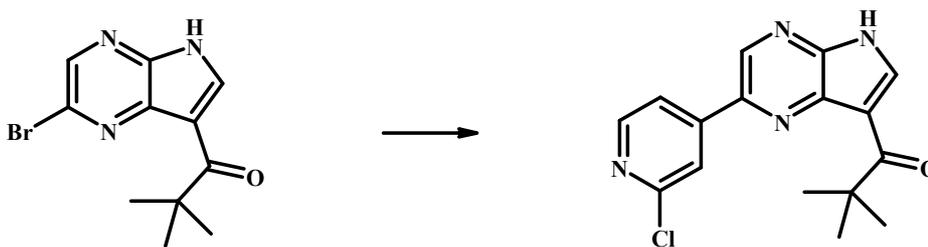
35 Ejemplo 1



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

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

Ejemplo 2



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

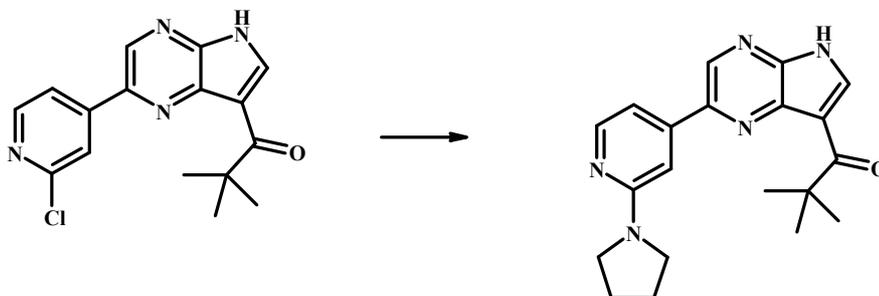
En un microondas se agita a 160°C durante 30 min una mezcla de la 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,430 g, 1,53 mmoles), ácido 2-cloropiridina-4-borónico (0,362 g, 2,30 mmoles), carbonato potásico (0,782 g, 5,66 mmoles), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,098 g, 0,12 mmoles), 10 ml de dioxano y 2,5 ml de agua. Se reparte la mezcla roja resultante entre 80 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 80 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) se obtienen 0,155 g (32%) de la 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido rojo.

Se obtiene la 1-{2-[3-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona con arreglo al procedimiento general anterior reemplazando el ácido 2-cloropiridina-4-borónico por la 3-metoxi-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina; de p.f. = 194-195°C; EM m/z = 379 (M⁺⁺).

Se obtiene la 1-{2-[3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona con arreglo al procedimiento general anterior reemplazando el ácido 2-cloropiridina-4-borónico por el 2-[3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano; de p.f. > 300°C; EM m/z = 416 (M⁺⁺).

Se obtiene la 1-(2-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona con arreglo al procedimiento general anterior reemplazando el ácido 2-cloropiridina-4-borónico por el ciclopropiltrifluorborato potásico, reemplazando el carbonato potásico por el fosfato potásico, reemplazando el dioxano por tolueno y después reemplazando la sal de paladio (II) por el tetrakis[trifenilfosfina]paladio (0); de p.f. = 266-268°C; EM m/z = 244 (M⁺⁺).

25 Ejemplo 3



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

En un tubo de presión se calienta a 150°C durante 3 h una mezcla de 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,030 g, 0,095 mmoles), 0,100 ml de pirrolidina y 1,5 ml de N-metilpirrolidinona. Se reparte la solución negra resultante entre 30 ml de acetato de etilo y 40 ml de agua. Se lava la fase orgánica con tres porciones de 30 ml de agua, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, formándose un residuo. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc del 0 al 60 % en hexanos) se obtienen 0,020 g (61%) de la 2,2-dimetil-1-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona en forma de sólido amarillo.

Se obtienen los compuestos siguientes con arreglo al procedimiento general anterior:

2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

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

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

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

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

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

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

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

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

1-{2-[2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

2,2-dimetil-1-{2-[2-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

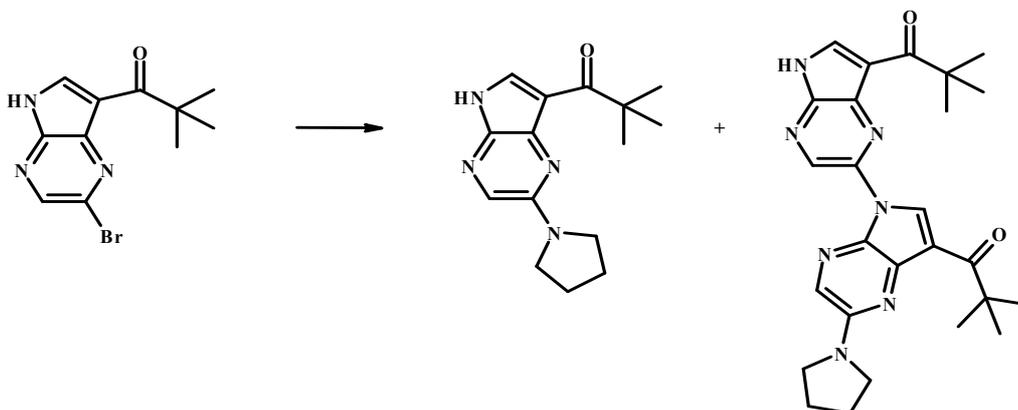
metil-ciclohexil)-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

1-[2-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

5 metil-ciclohexil)-{2-[2-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

1-{2-[2-((1S,5R,6R)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-4-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona.

Ejemplo 4



10 2,2-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona y 1-[7'-(2,2-dimetil-propionil)-2'-pirrolidin-1-il-5H-[2,5']bi[pirrolo[2,3-b]pirazinil]-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

Se añade DMSO (2 ml) a una mezcla de yoduro de cobre (10 mg; 0,05 mmoles), d,l-prolina (12 mg; 0,10 mmoles), carbonato potásico (108 mg; 0,77 mmoles) y 1-(2-bromo-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (100

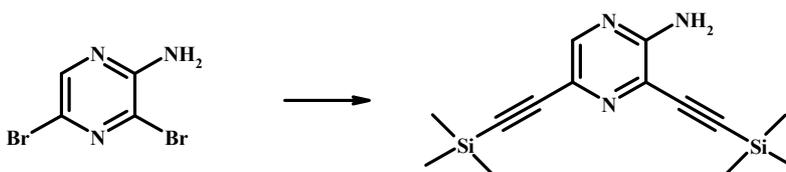
15 mg; 0,35 mmoles). Se añade la pirrolidina (0,6 ml; 7,1 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 110°C (baño de aceite) durante 24 h. El análisis de CCF (MeOH al 5% en DCM) indica la presencia de dos productos más polares.

Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran,

20 obteniéndose un aceite amarillo. Por cromatografía (SiO₂; MeOH al 1% en DCM) se obtiene la 1-[7'-(2,2-dimetil-propionil)-2'-pirrolidin-1-il-5H-[2,5']bi[pirrolo[2,3-b]pirazinil]-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (36%; EM = 474 [M+H];

RMN-H¹ (DMSO): δ = 7,83 (s), 8,64 (s), 8,91 (s), 9,54 (s) ppm como producto de R_f mayor y la 2,2-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona (17%; EM = 273 [M+H]; RMN-H¹ (DMSO): δ = 7,71 (s), 8,1 (s) ppm) como producto de R_f menor.

25 Ejemplo 5

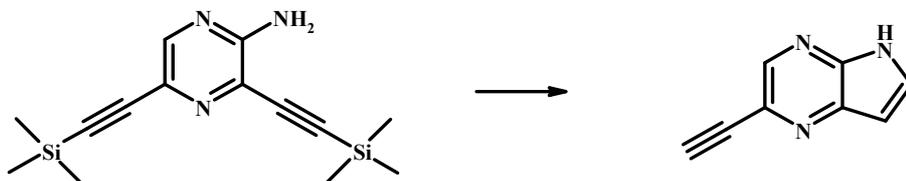


Se añade a 0-5°C el trimetilsililacetileno (11,1 ml, 80 mmoles) a una solución de 2-amino-3,6-dibromopirazina (5,06 g, 20 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,140 g, 0,20 mmoles), trietilamina (11,4 ml, 80 mmoles) e yoduro de cobre (I) (0,114

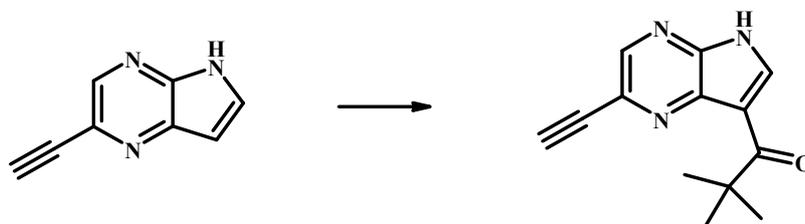
30 g, 0,60 mmoles) en 50 ml de tetrahidrofurano. Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 64 h. Se añaden más trimetilsililacetileno (5,6 ml, 40 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,140 g, 0,20 mmoles) e yoduro de cobre

(I) (0,114 g, 0,60 mmoles), se agita la mezcla a 50°C durante 22 h y después se deja enfriar a t.amb. Se diluye la mezcla con 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de hexanos, se lava sucesivamente con tres porciones de 200 ml de

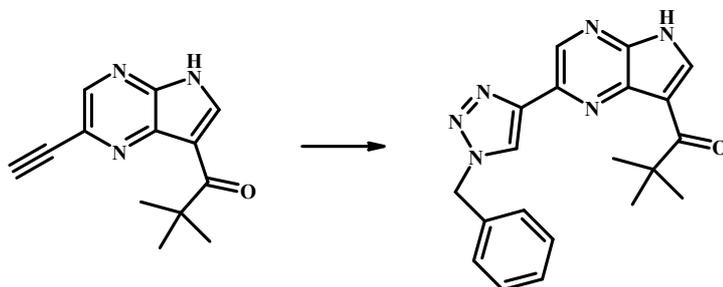
35 agua y 200 ml de una solución acuosa sat. de NaHCO₃, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, formándose un residuo. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc del 0 al 25 % en hexanos) se obtienen 4,36 g (76%) de la 3,5-bis-trimetilsililacetileno-pirazin-2-ilamina en forma de aceite marrón.

Ejemplo 6

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

Ejemplo 7

15 1-(2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona
Se añade el cloruro de dietil-aluminio (1,0 M en hexanos, 19,1 ml, 19,1 mmoles) a 0-5°C a una suspensión de la 2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina impura (0,911 g, 6,36 mmoles) en 25 ml de diclorometano. Se agita la mezcla a 0-5°C durante 30 min, después se le añade lentamente el cloruro de pivalóilo (7,8 ml, 63,6 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo, se agita durante 6 h y se enfría a 0-5°C. Se le añade con cuidado una solución acuosa sat. de NaHCO₃ (50 ml), se diluye la mezcla resultante con 100 ml de acetato de etilo y se filtra a través de un cartucho de Celite, enjuagando con acetato de etilo y agua. Se separan las fases del líquido filtrado y se extrae la fase acuosa con 250 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc del 20 al 60 % en hexanos) se obtienen 0,180 g (12%) de la 1-(2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido marrón.

Ejemplo 8

30 1-[2-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona
Se agita durante 1,5 h una solución de 1-(2-etinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,100 g, 0,44 mmoles), bencil-azida (0,055 ml, 0,44 mmoles), CuSO₄ (0,007 g, 0,04 mmoles) y ácido L-ascórbico (0,078 g, 0,44 mmoles) en 3 ml de tert-butanol y 3 ml de agua, se diluye con 30 ml de agua y se extrae con 100 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra, formándose un residuo. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) se obtienen 0,036 g (23%) de la 1-[2-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido blanco mate. EM = 361 M+1, de p.f. = 235,0-237,0°C.

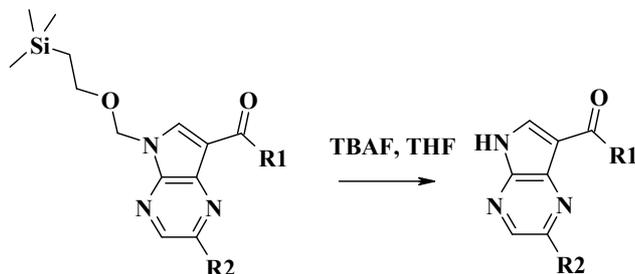
Se obtienen los compuestos siguientes con arreglo al procedimiento general anterior:

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

1-[2-(1-ciclohexil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrol-2,2-dimetil-propan-1-ona.

Ejemplo 9

Desprotección con TBAF



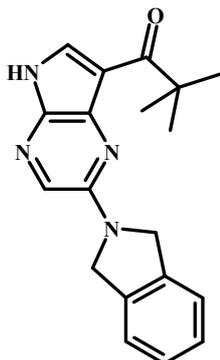
5

1-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5H-pirrol-2,2-dimetil-propan-1-ona

A una solución de 1-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol-2,2-dimetil-propan-1-ona (270 mg, 0,599 mmoles) en 7 ml de THF se le añaden 5,99 ml (5,99 mmoles) de TBAF 1,0 M en THF. Se calienta la mezcla a 85°C durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con 5 ml de acetona y 15 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se diluye con acetato de etilo y agua y se reparte. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Por recristalización en diclorometano se obtienen 153,3 mg (rendimiento = 80 %) de la 1-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5H-pirrol-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido blanco.

10

15 Se obtiene por el método anterior:

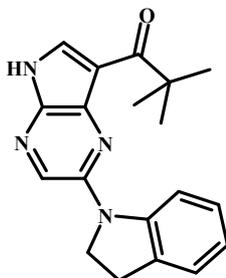


Se aísla el producto en forma de sólido blanco, 0,1533 g, rendimiento = 80 %. RMN-H¹ (CDCl₃, 400MHz): δ = 12,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 4,93 (s, 4H), 1,54 ppm (s, 9H). RMN-C¹³ (CDCl₃, 101MHz): δ = 200,6, 150,1, 137,6, 136,1, 135,6, 132,1, 127,7, 124,8, 123,2, 113,7, 53,1, 43,2, 26,0 ppm; de p.f. = 292-293°C. IR (KBr): 1652, 1559, 1500, 1485, 1465, 1399, 1235, 951 cm⁻¹. EM (E/I): 321 (M+H).

20

1-[2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-5H-pirrol-2,2-dimetil-propan-1-ona

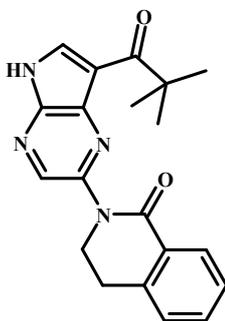
Con arreglo al ejemplo anterior:



25

Se aísla el producto en forma de sólido amarillo brillante, 0,1026 g, rendimiento = 75 %. RMN-H¹ (CDCl₃, 400MHz): δ = 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,3-6,9 (m, 4H), 4,20 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 1,56 ppm (s, 9H). RMN-C¹³ (CDCl₃, 76MHz): δ = 148,6, 144,5, 136,4, 135,3, 131,4, 127,2, 126,6, 124,9, 120,9, 115,6, 112,4, 50,1, 43,7, 27,8, 26,0 ppm; de p.f. = 216-217°C. IR (KBr): 3428, 1641, 1553, 1492, 1455, 1401, 1384, 472, 401 cm⁻¹. EM (E/I): 321(M+H).

30

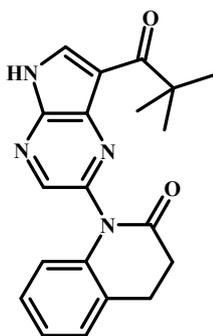


5

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

Se aísla el producto en forma de espuma amarilla, 0,0606 g, rendimiento = 29 %. RMN-H¹ (CDCl₃, 400MHz): δ = 10,87 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,6-7,2 (m, 3H), 4,40 (t, 2H, J=6,1Hz), 3,22 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,49 ppm (s, 9H). RMN-C¹³ (CDCl₃, 76MHz): δ = 201,6, 165,1, 146,9, 139,1, 138,6, 136,6, 135,4, 132,8, 132,6, 129,3, 129,0, 127,3, 127,2, 115,7, 46,2, 43,7, 28,5, 26,1 ppm; de p.f. = 113-115°C. IR (KBr): 3427, 2920, 1646, 1384, 1249, 1079, 468, 443, 405 cm⁻¹. EM (E/I): 349 (M+H)

10

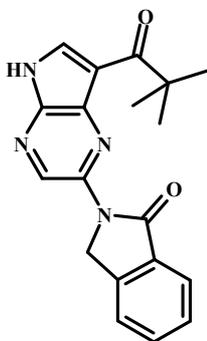


15 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se aísla el producto en forma de sólido amarillo, 0,1626 g, rendimiento = 87 %. RMN-H¹ (CDCl₃, 400MHz): δ = 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 1,35 ppm (s, 9H). RMN-C¹³ (CDCl₃, 76MHz): δ = 201,3, 171,6, 143,2, 140,7, 140,3, 137,9, 137,8, 135,0, 128,0, 127,2, 125,6, 123,6, 116,9, 115,6, 43,8, 32,2, 26,2, 25,6 ppm; de p.f. = 257-259°C. IR (KBr): 3430, 2963, 1695, 1684, 1670, 1653, 1636, 1604, 1495, 1457, 1384, 1364, 1336, 1311 cm⁻¹. EM (E/I): 349 (M+H)

20

2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

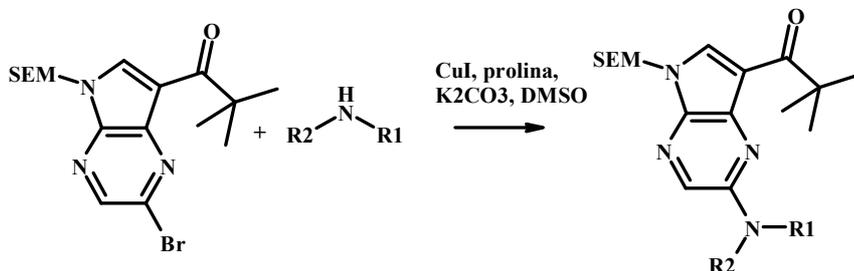


25

Se aísla el producto en forma de sólido blanco mate, 0,081 g, rendimiento = 49 %. RMN-H¹ (CDCl₃, 400MHz): δ = 12,95 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,9-7,5 (m, 4H), 5,2 (s, 2H), 1,47 ppm (s, 9H). RMN-C¹³ (CDCl₃, 76MHz): δ = 199,9, 166,6, 144,0, 141,5, 138,7, 138,0, 132,7, 131,9, 131,6, 129,2, 128,2, 123,8, 123,4, 113,7, 49,5, 42,9, 25,8 ppm; de p.f. = 287-289°C. IR (KBr): 3427, 1706, 1653, 1494, 1470, 1400, 1374, 1345, 1301, 1245 cm⁻¹. EM (E/I): 335 (M+H)

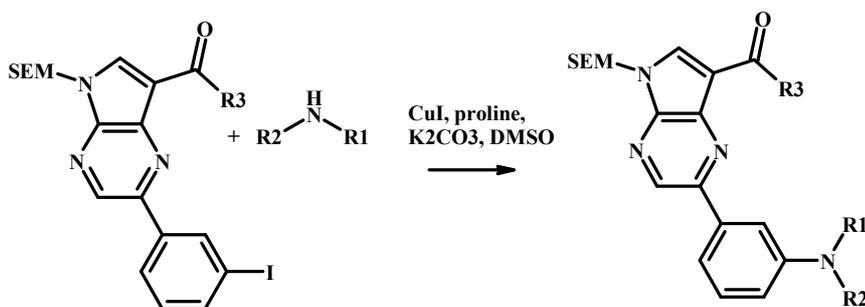
Ejemplo 10

Obtención de pirrolopirazina-C-5-aminas



5 1-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona; EM (E/I): 451 (M+H)

10 1-[2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona; EM (E/I): 451 (M+H)

Ejemplo 11

15 4-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-1,5-dimetil-piperazin-2-ona:

RMN-H¹ (CDCl₃, 400MHz): δ = 8,83 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,63 (s, 9H), 1,4 (d, 3H), 0,98 (t, 2H), 0,01 ppm (s, 9H).

20 3-metil-4-{3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-2-ona:

25 RMN-H¹ (CDCl₃, 400MHz): δ = 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,37 (ancha s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,52 (q, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,7-1,4 (m, 11H), 1,54 (d, 3H), 0,97 (t, 2H), 0,01 ppm (s, 9H).

[2-(3-ciclopentilamino-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona: EM (E/I): 533 (M+H).

30 1-[2-(3-ciclopentilamino-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: EM (E/I): 493 (M+H).

35 1-[2-[3-(2-hidroxi-ciclopentilamino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: EM (E/I): 509 (M+H).

2,2-dimetil-1-[2-[3-(1-metil-pirrolidin-3-ilamino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: EM (E/I): 508 (M+H).

40 2,2-dimetil-1-[2-[3-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: EM (E/I): 495 (M+H).

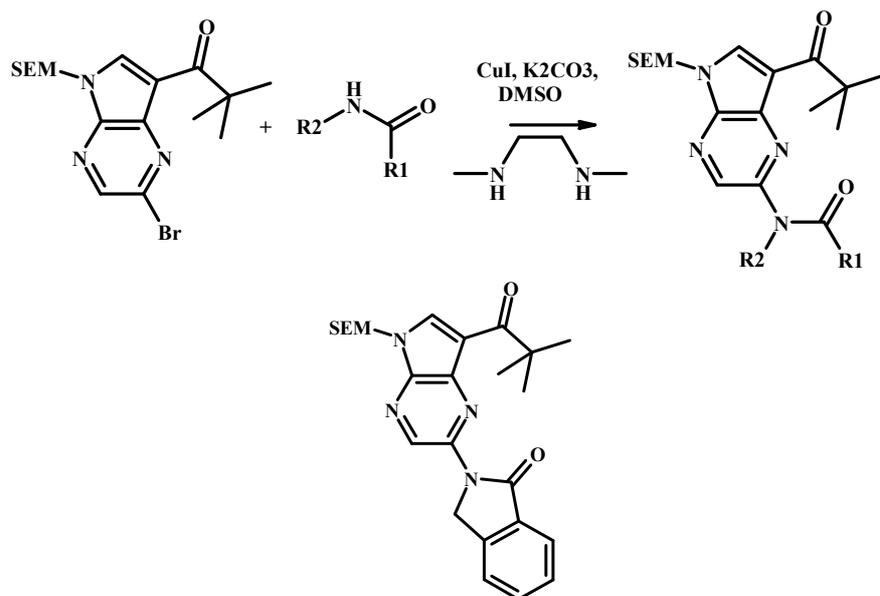
1-[2-[3-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: EM (E/I): 586 (M+H).

5 1-[2-[3-((cis)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: EM (E/I): 509 (M+H).

1-[2-[3-((trans)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: EM (E/I): 509 (M+H).

10 Ejemplo 12

Obtención de pirrolopirazina-C-5-amidas



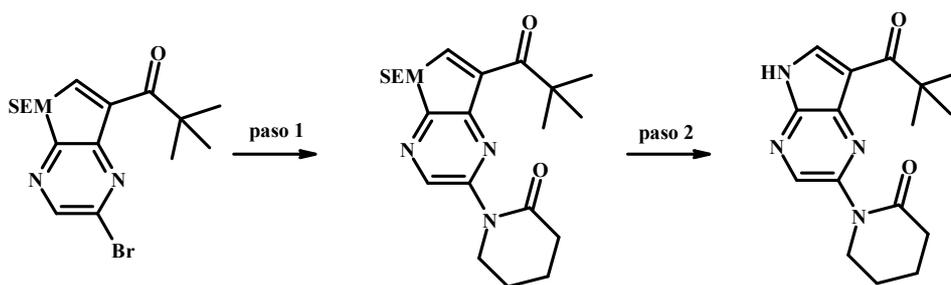
15 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

En atmósfera de argón se añade tolueno a una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,250 g, 0,606 mmoles), 2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,097 g, 0,727 mmoles), yoduro de cobre (11,6 mg, 0,061 mmoles) y carbonato potásico (0,168 g, 1,212 mmoles). Después se añade la dimetil-etilendiamina (0,013 ml; 0,011 g, 0,121 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 16 h a 110°C. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se filtra a través de un cartucho de gel de sílice y se concentra con vacío. Por cromatografía a través de gel de sílice (EtOAc del 0 al 25 % en hexanos durante 30 minutos) se obtienen 0,2206 g (rendimiento = 78 %) de la 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. EM (E/I): 465 (M+H).

25 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona. EM (E/I): 479 (M+H).

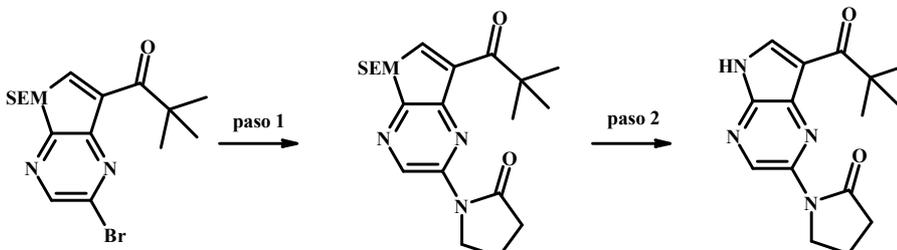
30 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona. EM (E/I): 479 (M+H).

Ejemplo 13



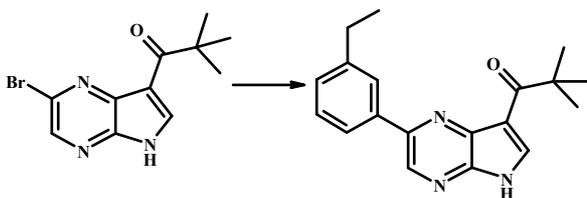
1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-piperidin-2-ona

Se aplican los procedimientos generales descritos en estos ejemplos, pero en el paso 2, se lleva a cabo la desprotección del grupo SEM a la temperatura de reflujo del EtOH durante 6 h. RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ = 8,85 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3 Hz, 2H), 4,08-4,05 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 4H), 1,49 (s, 9H); EM $[M+H]^+$ = 301.

Ejemplo 14

10 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrolidin-2-ona

Se aplican los procedimientos generales descritos en estos ejemplos, excepto que en el paso 2 se lleva a cabo la desprotección del grupo SEM a la temperatura de reflujo de EtOH durante una noche. RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ = 11,32 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,42 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 12 Hz, 2H), 2,26 (quin, J = 7,6 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H); EM $[M+H]^+$ = 287.

Ejemplo 15

20 1-[2-(3-etil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

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

30

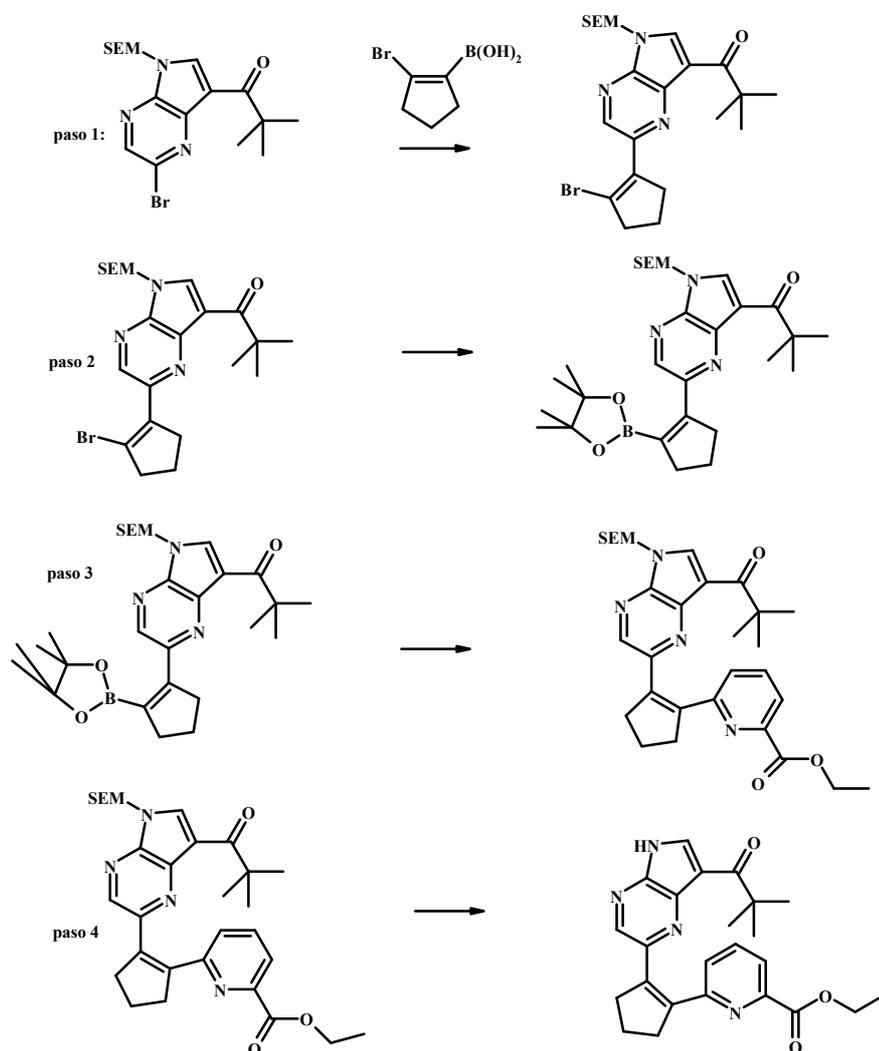
Ejemplo 16

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

Se obtiene la (1-metil-ciclohexil)-(2-tiofen-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona a partir de la (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y ácido tiofeno-2-borónico aplicando los procedimientos generales descritos en estos ejemplos; de p.f. = 224-225°C, M+H = 326.

35

Ejemplo 17



- 5 Se obtiene el 6-[2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ciclopent-1-enil]-piridina-2-carboxilato de etilo por la siguiente serie de reacciones.

Paso 1: se añade el ácido 2-bromociclopent-1-enil-1-borónico (3,5 g, 18 mmoles, obtenido con arreglo a WO 2005/037793) a una mezcla de la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (3,30 g, 8,0 mmoles), tolueno (35 ml), etanol (15 ml), carbonato potásico (4,2 g, 30 mmoles) y tetrakis[trifenilfosfina]paladio (0) (462 mg, 0,40 mmoles) en atmósfera de argón. Se calienta la suspensión a reflujo durante 16 horas. Se deja enfriar y se reparte entre agua (40 ml) y acetato de etilo (4 X 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro. Por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: EtOAc del 5 al 20 % en hexanos) se obtiene un sólido ceroso (1,65 g) de propiedades espectroscópicas consistentes con el bromuro de alqueno deseado.

Paso 2: se disuelve el bromuro de alqueno del paso 1 (176 mg, 0,37 mmoles) en 1,4-dioxano (7 ml) y en atmósfera de argón se trata con acetato potásico (110 mg, 1,1 mmoles) y paladio(II)(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmoles). Se añade el bis(pinacol)diboro (100 mg, 0,39 mmoles, CombiBlocks) y se calienta la mezcla a 90°C durante 3 días .

Paso 3: a continuación se trata la suspensión oscura con ácido etil-6-cloropiridina-2-carboxílico (76 mg, 0,41 mmoles, CombiBlocks), carbonato potásico (102 mg, 0,74 mmoles) y agua (0,2 ml). Se calienta la mezcla a 75°C durante 40 horas. Se enfría, se reparte la mezcla entre ácido acético acuoso diluido y acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo del 10 al 30 % en hexanos) se obtiene la piridina deseada (45 mg).

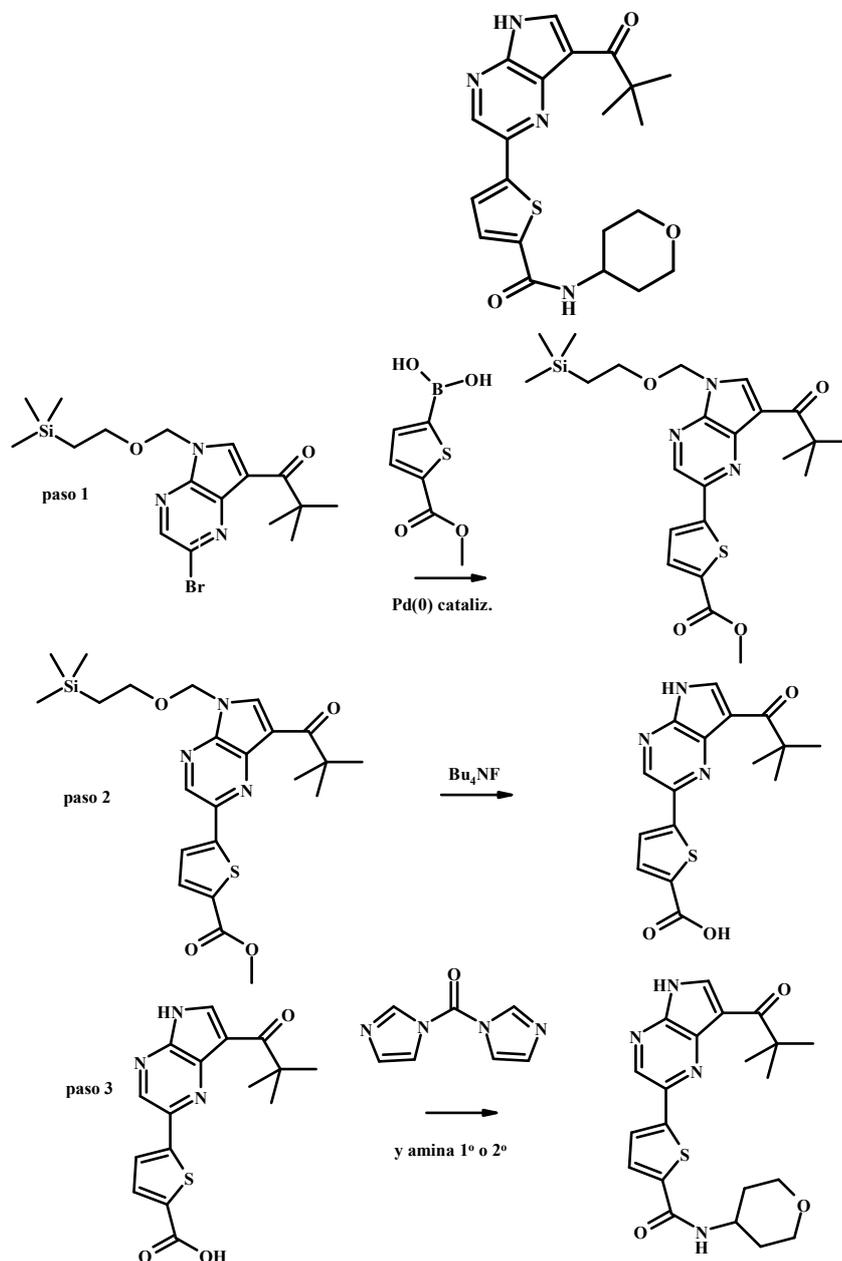
Paso 4: se disuelve la piridina (41 mg, 0,073 mmoles, obtenida en el paso 3) en tetrahidrofurano (1,5 ml), se trata en un tubo sellado con fluoruro de tetrabutilamonio (0,15 ml, solución 1 M en THF) y se calienta a 85°C durante 1,5 horas. Por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo del 10 al 80 % en hexanos) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma (5 mg); de p.f. = espuma; EM m/z = 419 (M^{+H}).

5 Se obtiene la 1-[2-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclopent-1-enil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona reemplazando el bis(pinacol)diboro por el ácido 3-metoxifenilborónico en el paso 2 y omitiendo el paso 3; de p.f. = espuma; EM m/z = 376 (M^{+H}).

10 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(2-fenil-ciclopent-1-enil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona reemplazando el bis(pinacol)diboro por el ácido fenilborónico en el paso 2 y omitiendo el paso 3; de p.f. = 207-209°C; EM m/z = 346 (M^{+H}).

15 Se obtiene el 5-[2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ciclopent-1-enil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo reemplazando el ácido etil-6-cloropiridina-2-carboxílico por el ácido etil-5-bromoindol-2-carboxílico en el paso 3; de p.f. = 278-280°C; EM m/z = 457 (M^{+H}).

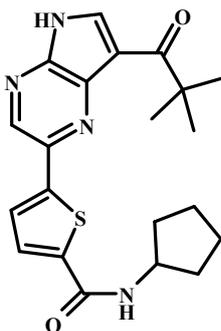
Ejemplo 18



Paso 1: se añade el ácido 2-tiofenoborónico-5-carboxilato de metilo (390 mg, 2,1 mmoles, obtenido con arreglo a CiVenti Chem) a una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,8 g, 1,9 mmoles), 1,4-dioxano (12 ml), metanol (2 ml), agua (2 ml), carbonato de cesio (1,23 g, 3,8 mmoles) y Pd(dppf)₂ (78 mg, 0,1 mmoles) y se calienta a reflujo durante 18 horas. Por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo del 5 al 40%) se aísla un polvo blanco que tiene propiedades espectroscópicas consistentes con el éster deseado.

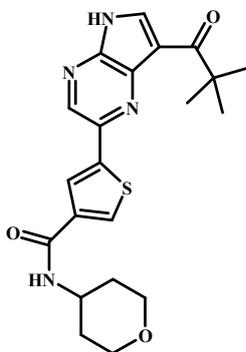
Paso 2: se disuelve el éster (93 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 ml, 1 mmol, solución 1 M en THF) y en un reactor sellado se calienta la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se trata la mezcla con hidróxido de litio acuoso (35 mg, 1,5 mmoles, 1 M) y se agita 20 horas. Se reparte la mezcla entre ácido acético acuoso del 5 % y acetato de etilo (3 X 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico anhidro. Se obtiene el ácido deseado (aprox. 150 mg, 0,2 mmoles) en forma de una mezcla con sales de tetrabutilamonio y se emplea en el paso siguiente.

Paso 3: se disuelve el ácido (0,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se purga con argón con vacío a temperatura ambiente. Se añade el carbonil-diimidazol (35 mg, 0,22 mmoles) y se agita vigorosamente la solución burbujeante durante 7 minutos. Se añade el 4-aminotetrahidropirano (70 mg, 0,69 mmoles) en forma de solución en DMF (1,5 ml) y se calienta la solución resultante a 60°C. Pasadas 3,5 horas se eliminan los componentes volátiles por destilación con vacío con una temperatura de reactor que sube hasta 70°C. Se enfría el residuo del reactor y se reparte entre agua y acetato de etilo (4 X 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro. Por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: etanol del 0 al 5% en acetato de etilo) se obtiene la (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico en forma de sólido (25 mg); p.f. >300°C; EM-ES m/z = 413 (M⁺) para un PM de 412.



Se obtiene la ciclopentilamida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico (13 mg, polvo blanco) del modo indicado anteriormente reemplazando 4-aminotetrahidropirano por la ciclopentilamina en el paso 3; de p.f. >300°C; EM m/z = 397 (M⁺).

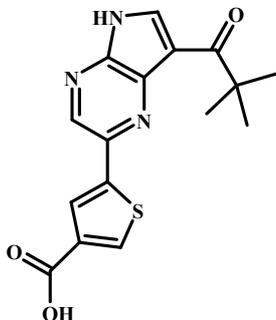
Ejemplo 19



Se obtiene la (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico reemplazando el ácido 2-tiofenoborónico-5-carboxilato de metilo en el paso 1 por el 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofeno-3-carboxilato de etilo, que a su vez se obtiene a partir del 2-bromotiofeno-4-carboxilato de etilo (1,15 g, 4,9 mmoles) con arreglo a WO 2007/145921, se disuelve en 1,4-dioxano anhidro (25 ml), se trata con acetato potásico (1,44 g, 14,7 mmoles) y un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (Strem, 200 mg, 0,25 mmoles) y se purga con nitrógeno con vacío. Después de 3 operaciones de purga se añade el bis(pinacol)diboro (Combi-Blocks, 1,31 g, 5,1 mmoles) y se calienta la suspensión marrón-óxido a

90°C durante 5 horas. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo; de p.f. = 265-267°C; EM m/z = 413 (M^{+H}).

Ejemplo 20

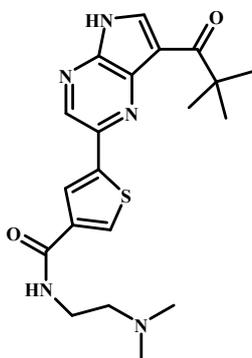


5

Se obtiene el ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico reemplazando el ácido 2-tiofenoborónico-5-carboxilato de metilo en el paso 1 por el 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofeno-3-carboxilato de etilo, que a su vez se obtiene a partir del 2-bromotiofeno-4-carboxilato de etilo (1,15 g, 4,9 mmoles) con arreglo a WO 2007/145921, se disuelve en 1,4-dioxano anhidro (25 ml), se trata con acetato potásico (1,44 g, 14,7 mmoles) y con un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (Strem, 200 mg, 0,25 mmoles) y se purga con nitrógeno con vacío. Después de 3 operaciones de purga se añade el bis(pinacol)diboro (Combi-Blocks, 1,31 g, 5,1 mmoles) y se calienta la suspensión marrón-óxido a 90°C durante 5 horas. No se efectúa el paso 3. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo; de p.f. = >300°C; EM m/z = 330 (M^{+H}).

15

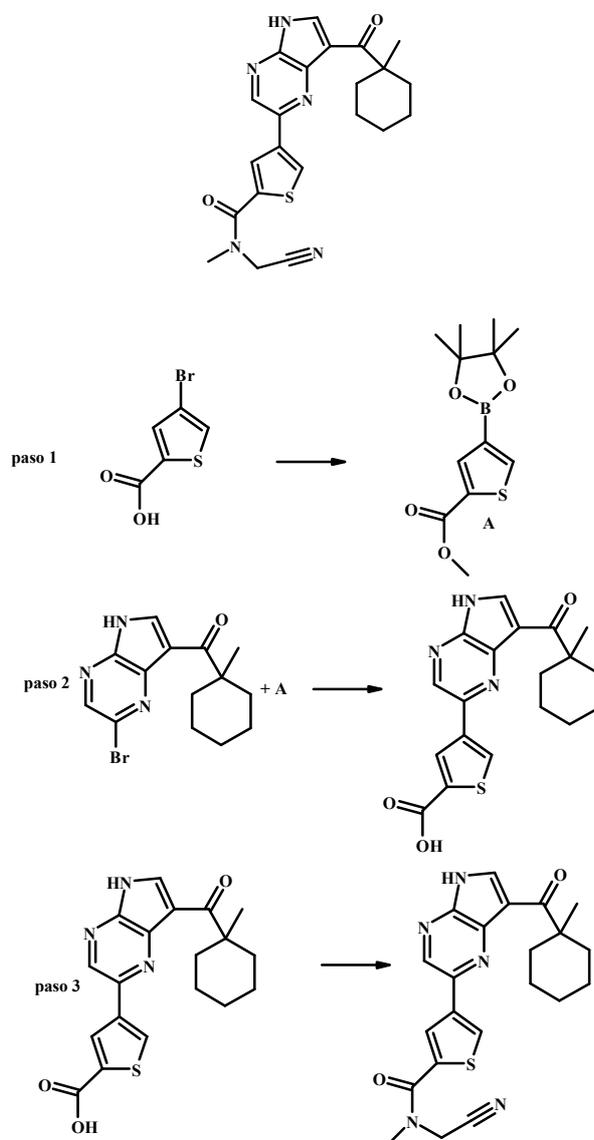
Ejemplo 21



Se obtiene la (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico reemplazando el ácido 2-tiofenoborónico-5-carboxilato de metilo en el paso 1 por el 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofeno-3-carboxilato de etilo, que a su vez se obtiene a partir del 2-bromotiofeno-4-carboxilato de etilo (1,15 g, 4,9 mmoles) con arreglo a WO 2007/145921, se disuelve en 1,4-dioxano anhidro (25 ml), se trata con acetato potásico (1,44 g, 14,7 mmoles) y un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (Strem, 200 mg, 0,25 mmoles) y se purga con nitrógeno con vacío. Después de 3 operaciones de purga se añade el bis(pinacol)diboro (Combi-Blocks, 1,31 g, 5,1 mmoles) y se calienta la suspensión marrón-óxido a 90°C durante 5 horas. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido reemplazando el 4-aminotetrahidropirano por la N,N-dimetiletilenodiamina en el paso 3; de p.f. = 229-231°C; EM m/z = 400 (M^{+H}).

25

Ejemplo 22



5

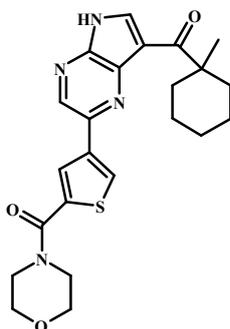
Se obtiene la cianometil-metil-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbolil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico del modo siguiente:

10 Paso 1: se disuelve el ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico (10 g, 48 mmoles, Frontier Chemical) en metanol (20 ml) y diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. En 7 minutos se le añade el trimetilsilil-diazometano (24 ml, solución 2 M en hexano, de Aldrich). Se agita la solución durante 1,5 horas y se trata con ácido acético acuoso del 10 %. Se extrae la mezcla con cloroformo y se seca con sulfato sódico anhidro. Se eliminan los componentes volátiles, obteniéndose el éster deseado (10,2 g) en forma de aceite marrón. Se disuelve el éster (2,4 g, 11 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (100 ml), se trata con acetato potásico (2,94 g, 30 mmoles) y un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (Strem, 409 mg, 0,50 mmoles) y se purga con nitrógeno con vacío. Después de 3 operaciones de purga se añade el bis(pinacol)diboro (Combi-Blocks, 2,72 g, 10,7 mmoles) y se calienta la mezcla marrón-óxido a 90°C durante 2,8 horas.

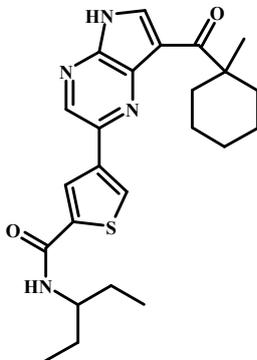
20 Paso 2: se emplea el compuesto intermedio A sin purificación y se trata con (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona (3,23 g, 10,0 mmoles) y carbonato potásico (2,1 g, 15 mmoles, disuelto en 8 ml de agua). Se calienta la mezcla a reflujo durante 44 horas. Se enfría y se reparte entre ácido acético acuoso del 5 % y acetato de etilo (4 X 100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y se secan con sulfato sódico anhidro. Se purifica el éster deseado por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo del 20 al 60% en hexanos) y se obtiene el producto en forma de polvo blanco (1,27 g). El polvo blanco tiene propiedades espectroscópicas

consistentes con el éster deseado. Se disuelve el éster (1,27 g, 3,3 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) y metanol (1 ml). Se trata la solución a temperatura ambiente con hidróxido de litio (200 mg, 8,3 mmoles, disuelto en 10 ml de agua) y se agita durante 18 horas. Se le añade bisulfato potásico (acuoso, 0,2 M) formándose un sólido marrón, que se recoge y se seca.

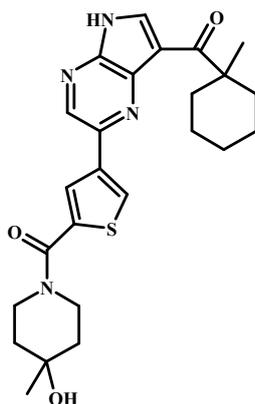
5 Paso 3: se disuelve el ácido (150 mg, 0,41 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se purga con argón con vacío a temperatura ambiente. Se le añade el carbonil-diimidazol (70 mg, 0,43 mmoles) y se agita vigorosamente la solución burbujeante durante 10 minutos. Se le añaden la sal clorhidrato del metilamino-acetonitrilo (65 mg, 0,62 mmoles) y la diisopropil-etilamina (0,2 ml, 1,23 mmoles) y se calienta la solución resultante a 40°C. Pasadas 13
10 horas, se calienta la mezcla a 70°C durante 5 horas y se eliminan los componentes volátiles por destilación con vacío. Se enfría el residuo de la destilación y se reparte entre agua y acetato de etilo (4 X 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y se secan con sulfato sódico anhidro. Se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo del 20 al 100% en hexanos) la amida deseada (19 mg) y se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo; de p.f. = 191-193°C; EM m/z = 422 (M⁺).



15 Se obtiene la metil-ciclohexil)-{2-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-metanona reemplazando la sal clorhidrato del metilaminoacetoniitrilo por la morfolina y en el paso 3 se omite el calentamiento a 70°C; de p.f. = 260-262°C; EM m/z = 439 (M⁺).

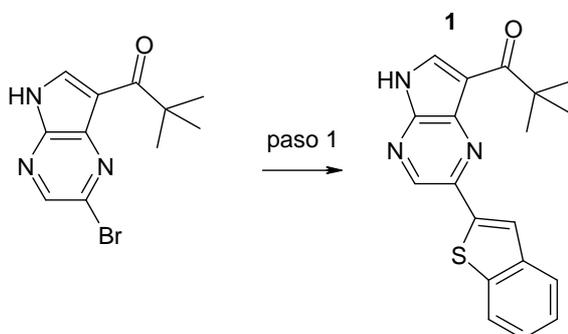


20 Se obtiene la (1-etil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico reemplazando la sal clorhidrato del metilamino-acetonitrilo por la 3-pentilamina y omitiendo el calentamiento a 70°C en el paso 3; de p.f. = 273-275°C; EM m/z = 439 (M⁺).



5 Se obtiene la {2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona reemplazando la sal clorhidrato del metilamino-acetonitrilo por la sal clorhidrato de la 4-hidroxi-4-metilpiperidina y omitiendo el calentamiento a 70°C en el paso 3; de p.f. = 257-259°C; EM m/z = 467 (M⁺).

Ejemplo 23



10 Paso 1 – se agita a 95°C durante una noche una mezcla de la 1-(2-bromo-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,1 g, 0,354 mmoles), ácido benzotiofeno-2-borónico (0,095 g, 0,532 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,041 g, 35 µmoles) en 3,25 ml de 1,4-dioxano y 0,35 ml de K₂CO₃ acuoso 2M, después se enfría a t.amb. y se concentra. Se adsorbe el residuo sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (hexanos/AcOEt, un 30% de EtOAc), obteniéndose 0,015 g de 1: la 1-(2-benzo[b]tiofen-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 13 %).

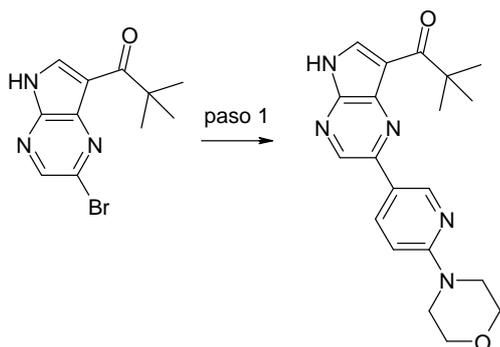
Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(5-fenil-tiofen-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento y empleando el ácido 5-fenil-2-tienilborónico (rendimiento = 29 %).

20 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando el ácido N-metilindol-2-borónico (rendimiento = 31 %).

Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando un procedimiento similar pero empleando como material de partida la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (rendimiento = 24 %). En esta reacción se emplean 1 equivalente de éster de ácido borónico y 2 equivalentes de K₂CO₃.

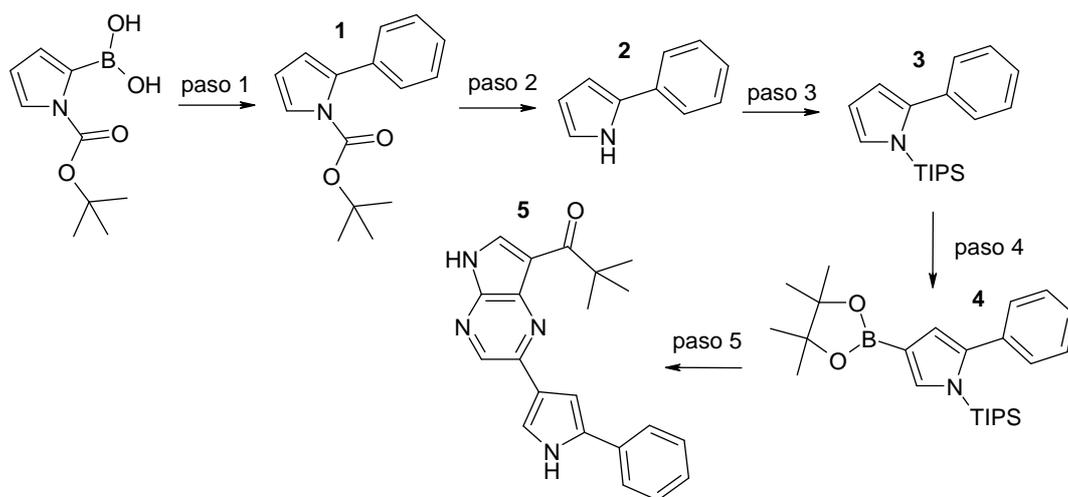
30 Se obtiene el 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-indol-1-carboxilato de tert-butilo aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el ácido 1-BOC-indol-2-borónico (producto comercial). Por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 30% en tolueno) se obtiene el producto en un rendimiento del 52%. Se emplea para la síntesis de la 1-[2-(1H-indol-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona.

Ejemplo 24



- Paso 1: Se desgasifica una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,1 g, 0,354 mmoles), 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]morfolina (0,206 g, 0,709 mmoles) (producto comercial), K_2CO_3 (0,147 g, 1,063 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,041 g, 35 micromoles) en 3 ml de MeOH y 1 ml de DCM por burbujeo de argón a través de la mezcla. Se agita a 110°C durante 25 minutos por irradiación en microondas, después se enfría a t.amb. y se concentra. Se adsorbe el residuo en SiO_2 y se purifica dos veces por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 50% en hexanos, y después MeOH del 0 al 4% en DCM), obteniéndose 0,073 g de la 2,2-dimetil-1-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 56 %).
- 10 Se obtiene la (1-metil-ciclohexil)-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona (rendimiento = 29 %).

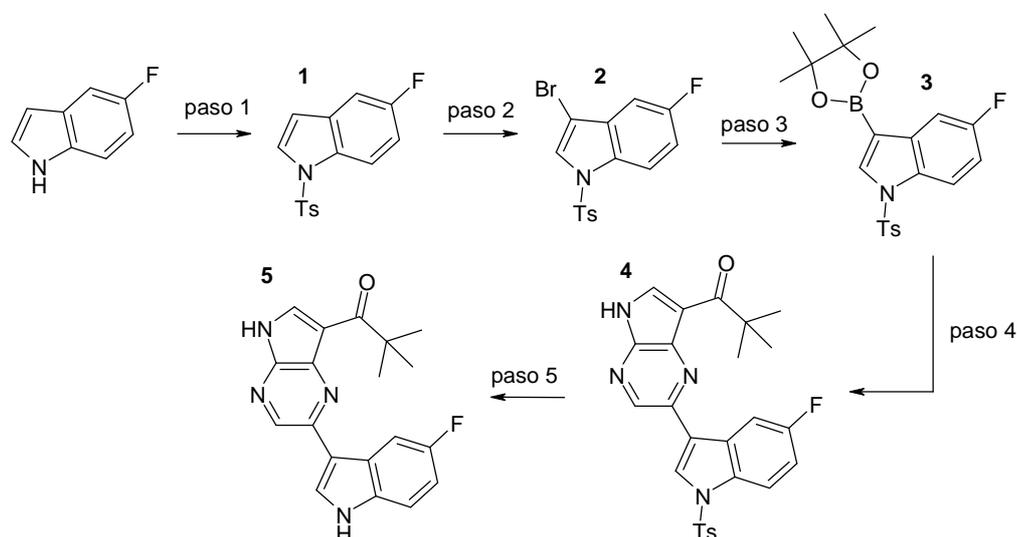
Ejemplo 25



- 15 Paso 1 – Se desgasifica con argón durante una hora una suspensión del ácido N-BOC-pirrol-2-borónico (producto comercial) (5 g, 23,69 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,37 g, 1,186 mmoles) y Na_2CO_3 (7,5 g, 70,76 mmoles) en 200 ml de DME, 100 ml de ml y 50 ml de H_2O . Se añade yodobenceno (6 ml, 53,62 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 90°C durante 2 horas, se enfría a t.amb. y se concentra. Se reparte el residuo entre DCM y H_2O . Se extrae de nuevo la fase acuosa una vez con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (DCM al 25% en hexanos), obteniéndose 4,8 g del compuesto 1 (rendimiento = 83 %).
- 20 Paso 2 – se agita a 180°C durante 30 minutos una mezcla bifásica del 1 (4,7 g, 19,32 mmoles) en 20 ml de etilenglicol y después se enfría a t.amb. Se le añade H_2O , se filtra el precipitado, se enjuaga con H_2O y se seca con vacío, obteniéndose 2,6 g del compuesto 2 (rendimiento = 94 %).
- 30 Paso 3 – Se añade en porciones a 0°C una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,8 g, 20 mmoles) a una solución del 2 (2,6 g, 18,16 mmoles) en 100 ml de DMF. Una vez ha cesado el desprendimiento de hidrógeno se añade por goteo el cloruro de triisopropilsililo (4 ml, 18,69 mmoles), se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb., se agita a 40°C durante una noche, después se enfría a t.amb., se trata con una solución saturada de NH_4Cl y se reparte entre H_2O y Et_2O . Se extrae de nuevo la fase acuosa, tres veces, con Et_2O . Se reúnen las fases orgánicas, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo púrpura oscuro por cromatografía a través de SiO_2 (DCM al 7% en hexanos), obteniéndose 4 g del compuesto 3 (rendimiento = 74 %).
- 35

- Paso 4 – En atmósfera de argón se añade a t.amb. el 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,15 ml, 1,002 mmoles) a una mezcla de un dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio (I) (0,033 g, 50 μ moles) y 4,4'-di-tert-butil-2,2'-dipiridilo (0,013 g, 50 micromoles) en 0,8 ml de hexanos. Se agita la solución roja resultante a t.amb. durante 10 minutos y después se le añade el compuesto 3 (0,3 g, 1,002 mmoles) en 0,7 ml de hexanos. Se observa la generación de hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se filtra a través de SiO₂. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 5% en tolueno), obteniéndose 0,085 g del compuesto 4 (rendimiento = 20 %).
- 10 Paso 5 – se agita a 95°C durante una noche una mezcla de la 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,05 g, 0,177 mmoles), el 4 (0,087 g, 0,204 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,02 g, 18 μ moles) en 1,5 ml de 1,4-dioxano desgasificado y 0,27 ml de K₂CO₃ 2M (5,32 mmoles), se enfría a t.amb. y se concentra. Se somete el residuo a las mismas condiciones de reacción con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) fresco y K₂CO₃ pero agitando a 95°C durante un fin de semana. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra.
- 15 Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 30% en tolueno). Se concentran las fracciones que contienen producto. Se recoge el residuo en MeOH. Se trata la suspensión con ultrasonidos, se filtra el material insoluble, se enjuaga con MeOH y se seca con vacío, obteniéndose 0,009 g del compuesto 5: la 2,2-dimetil-1-[2-(5-fenil-1H-pirrol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 15 %).

Ejemplo 26



- 20 Paso 1 - A una solución vigorosamente agitada de 5-fluorindol (producto comercial) (5 g, 37 mmoles) e hidrogeno-sulfato de tetrabutilamonio (1,9 g, 5,6 mmoles) en 100 ml de tolueno se le añade a 0°C NaOH acuoso del 50% (100 ml) y cloruro de p-toluenosulfonilo (10,6 g, 55,6 mmoles). Se agita la mezcla resultante de 0°C a t.amb. durante un fin de semana, después se reparte entre tolueno y H₂O. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose 10 g del compuesto 1 (rendimiento = 94 %).
- 25 Se obtiene el 6-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 6-fluorindol (rendimiento = 98 %).

30 Se obtiene el 3-bromo-6-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 6-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (rendimiento = 98 %).

- 35 Paso 2 - Se añade el bromuro de cobre (II) (9,3 g, 41,64 mmoles) a t.amb. a una solución del 1 (4 g, 13,83 mmoles) en 100 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 24 horas, se trata con 100 ml de una solución 7M de amoníaco en metanol y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose 4,8 g del compuesto 2 (rendimiento = 94 %).

Se obtiene el 3-bromo-5-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 5-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (rendimiento = 53 %).

- 40 Se obtiene el 3-bromo-5-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 5-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (rendimiento = 53 %).

Se obtiene el 3-bromo-5-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 5-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol.

45

Se obtiene el 3-bromo-6-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 6-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (rendimiento = 68 %).

5 Se obtiene el 3-bromo-6-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 5-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (rendimiento = 86 %).

10 Paso 3 - Se añade el t-butil-litio 1,7M en pentano (6,5 ml, 11,05 mmoles) a -78°C a una solución del compuesto 2 (2 g, 5,431 mmoles) en 40 ml de THF. Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 15 minutos y después se le añade el 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametildioxaborolano (2,2 ml, 10,78 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 hora, se trata con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, se calienta a t.amb. y se reparte entre DCM y H₂O. Se extrae de nuevo la fase acuosa una vez con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 15% en hexanos), obteniéndose 1,5 g del compuesto 3 (rendimiento = 67 %).

15 Se obtiene el 6-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 3-bromo-6-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol. Se emplea el producto en bruto para la reacción siguiente.

20 Se obtiene el 5-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 3-bromo-5-ciano-indol-1-carboxilato de tert-butilo. Se aísla el producto por precipitación en EtOAc (rendimiento = 42 %)

25 Se obtiene el 5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 3-bromo-5-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol. Se emplea el producto en bruto sin purificación para la reacción siguiente.

Se obtiene el 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 3-bromo-5-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol. Se emplea el producto en bruto sin purificación para la reacción siguiente.

30 Se obtiene el 6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 3-bromo-6-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol. Se emplea el producto en bruto sin purificación para la reacción siguiente.

35 Se obtiene el 6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 3-bromo-6-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol. Se emplea el producto en bruto sin purificación para la reacción siguiente.

40 Paso 4 - Se desgasifica una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,1 g, 0,354 mmoles), 3 (0,16 g, 0,435 moles), K₂CO₃ (0,15 g, 1,085 mmoles) y un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloruro-paladio (II)-DCM (0,03 g, 36,74 μmoles) en 3,5 ml de una mezcla 4/1 de 1,4-dioxano y H₂O por burbujeo de argón a través de la mezcla. Se agita la mezcla resultante con irradiación de microondas a 120°C durante 15 minutos y después se enfría a t.amb. Se filtra la fase de 1,4-dioxano a través de un cartucho corto de gel de sílice, se enjuaga el gel de sílice con EtOAc y se concentra el líquido filtrado. Se recoge el residuo en DCM, se filtra el material insoluble y se enjuaga con DCM y MeOH, obteniéndose 0,125 g del compuesto 4 (rendimiento = 84 %).

50 Se obtiene la 1-[2-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando un procedimiento similar pero empleando como material de partida el ácido 1-bencenosulfonil-1H-indol-3-borónico. En esta reacción se emplea como catalizador el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y se agita la mezcla reaccionante a 150°C por irradiación de microondas durante 30 minutos. Por purificación mediante cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 40%) se obtiene el producto en un rendimiento del 68%.

55 Se obtiene la 1-[2-[5-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 6-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (19% en el conjunto de los dos pasos).

60 Se obtiene el 5-ciano-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-indol-1-carboxilato de tert-butilo aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 5-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo.

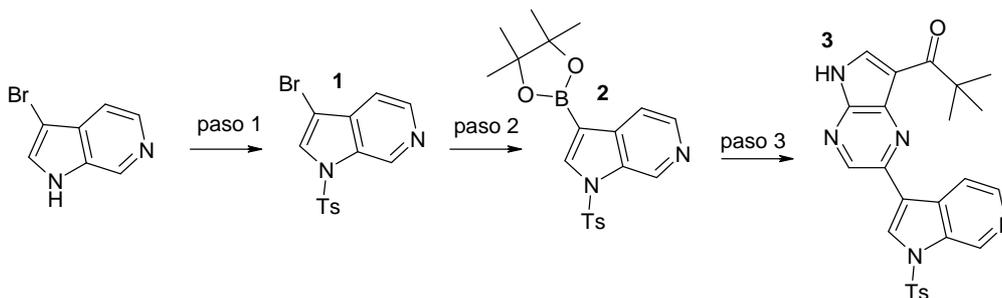
65 Se obtiene la 1-[2-[5-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol. Se aísla el producto en un rendimiento del 75% en el conjunto de los dos pasos por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 50% en tolueno).

- Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[5-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol. Se aísla el producto en un rendimiento del 29% en el conjunto de los dos pasos por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 50% en tolueno).
- 5 Se obtiene la 1-[2-[6-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol. Se aísla el producto en un rendimiento del 45% en el conjunto de los dos pasos por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 50% en tolueno).
- 10 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[6-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando el 6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol. Se aísla el producto en un rendimiento del 32% en el conjunto de los dos pasos por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 50% en tolueno).
- 15 Se obtiene la 1-(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento, pero empleando la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina (producto comercial). Se aísla el producto en un rendimiento del 10% por cromatografía a través de SiO₂ (MeOH del 0 al 5% en DCM).
- 20 Paso 5 - Se agita a 70°C durante 3 horas una suspensión del 4 (0,12 g, 0,245 mmoles) y NaOH (0,078 g, 1,957 mmoles) en 15 ml de una mezcla 4/1/1 de 1,4-dioxano, H₂O y MeOH, se enfría a t.amb. y se concentra. Se recoge el residuo en H₂O, se filtra el material insoluble, se enjuaga el residuo con H₂O y se seca con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (DCM/MeOH = 9,5/0,5), obteniéndose 0,035 g del compuesto 5: la 1-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 43 %)
- 25 Se obtiene la 1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando un procedimiento similar pero empleando como material de partida la 1-[2-(1-bencenosulfonyl-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. En esta reacción se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 4 horas. Por purificación mediante cromatografía a través de SiO₂ (DCM/MeOH = 9,5/0,5) se obtiene el producto en un rendimiento del 47%.
- 30 Se obtiene la 1-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 1-[2-[5-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 24 %).
- 35 Se obtiene la 1-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando la 1-[2-[5-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 59 %).
- 40 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando la 2,2-dimetil-1-[2-[5-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 68 %).
- 45 Se obtiene la 1-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando la 1-[2-[6-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 42 %).
- 50 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(6-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando la 2,2-dimetil-1-[2-[6-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 56 %).
- 55 Se obtiene la [2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la [2-(1-bencenosulfonyl-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona. Por cromatografía a través de SiO₂ (DCM/[DCM/MeOH = 9,5/1] de 10/0 a 0/10) se obtiene el producto en un rendimiento del 70%.
- 60 Se obtiene la 1-[2-(1H-indol-3-il)-5-metil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 2,2-dimetil-1-[5-metil-2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Por purificación mediante cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc al 30% en hexanos) se obtiene el producto en un rendimiento del 49%.
- 65 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Por purificación mediante cromatografía a través de SiO₂ (MeOH del 0 al 10% en DCM) se obtiene el producto en un rendimiento del 18%.

Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando la 2,2-dimetil-1-{2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 64 %).

Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando la 2,2-dimetil-1-{2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 17 %).

10 Ejemplo 27



Paso 1 - Se añade a 0°C la 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,5 g, 2,538 mmoles) en 5 ml de DMF a una suspensión de una dispersión de NaH al 60 % en aceite en 5 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 30 minutos, se enfría a 0°C y se le añade el p-TsCl (0,508 g, 2,664 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se trata con H₂O y se extrae tres veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 25% en hexanos), obteniéndose 0,535 g del compuesto 1 (rendimiento = 60 %).

Se obtiene la 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina aplicando el mismo procedimiento a partir de la 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (producto comercial) (rendimiento = 59 %).

Como alternativa se obtiene la 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina con arreglo al procedimiento descrito en WO 2004/078756 (página 100) a partir de la 3-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina, que se obtiene a partir de la 1H-pirrolo[3,2-c]piridina aplicando el procedimiento descrito en Synlett 2, 211-214, 2007.

Paso 2 - Método a: se agita a 70°C durante una noche una mezcla del 1 (0,25 g, 0,712 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,208 g, 0,819 mmoles), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloruropaladio(II)-DCM (0,058 g, 71 μmoles) y KOAc (0,21 g, 2,135 mmoles) en 4 ml de 1,4-dioxano, se enfría a t.amb. y se filtra a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto 2. Se emplea el residuo en bruto para el paso siguiente.

Se obtiene la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina aplicando el mismo procedimiento pero empleando la 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

Se obtiene la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina aplicando el mismo procedimiento pero empleando la 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina.

Método b: se añade a -78°C el tert-butil-litio 1,7 M en pentano (0,75 ml, 1,278 mmoles) a una solución de 3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,18 g, 0,853 mmoles). Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 20 minutos y se le añade el 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,26 ml, 1,278 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 3 horas, se trata con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se emplea el residuo en bruto para la reacción siguiente.

Se obtiene la metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxazolidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

Se obtiene el metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxazolidin-2-il)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 3-bromo-1-metil-1H-indol.

Paso 3 - Método c: se desgasifica una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,25 g, 0,367 mmoles), el 2 (teóricamente 0,712 mmoles), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloruropaladio(II)-DCM (0,030 g, 37 μmoles) y 0,73 ml de una solución acuosa 2M de K₂CO₃ (1,47 mmoles) en 4 ml de 1,4-dioxano por burbujeo de argón a través de la mezcla durante 10 minutos. Se

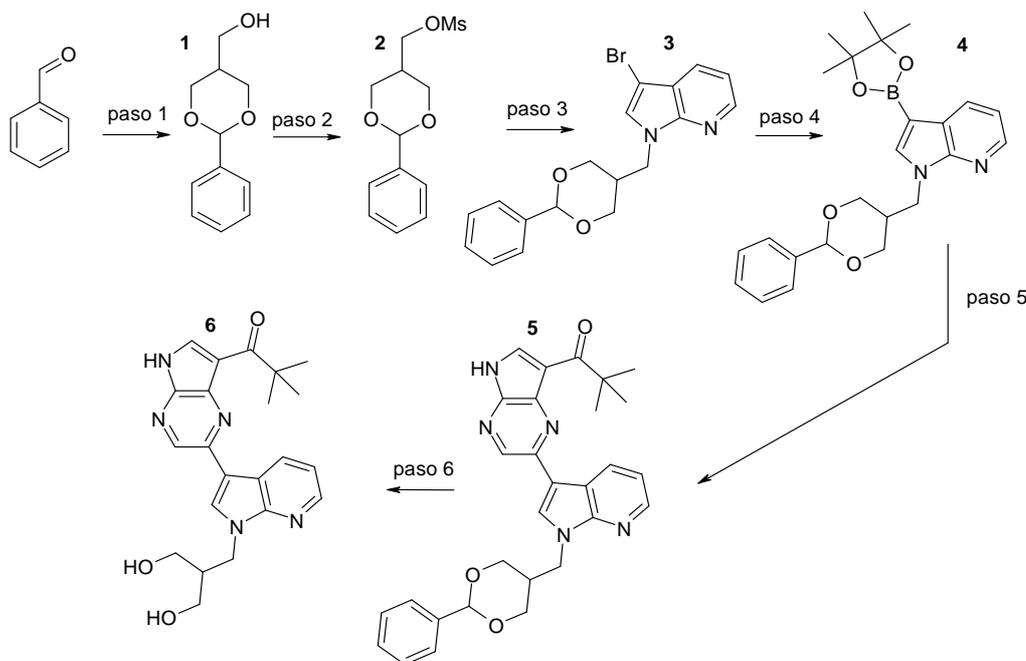
agita la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche, se enfría a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y H₂O. Se extraen de nuevo las fases acuosas con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (acetona del 0 al 50% en DCM), obteniéndose 0,032 g del compuesto 3: la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 18 %).

Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento a partir de la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (rendimiento = 24 %). En esta reacción se emplea el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en lugar del complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloruropaladio(II)-DCM.

Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento a partir de la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (rendimiento = 67 %). En esta reacción se emplea el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en lugar del complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloruropaladio(II)-DCM.

Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando la 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxazolodin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. En esta reacción se calienta la mezcla a 150°C durante una hora por irradiación en el microondas.

Ejemplo 28



25 Paso 1 - Se agita a reflujo en un condensador Dean Stark durante 2 horas una mezcla de benzaldehído (2,6 ml, 25,442 mmoles), 2-hidroximetil-1,3-propanodiol (2,97 g, 27,986 mmoles) y p-TsOH·H₂O (0,484 g, 2,544 mmoles) en 500 ml de tolueno, se enfría a t.amb. y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 40% en hexanos), obteniéndose 2,09 g del compuesto 1 en forma de mezcla de los isómeros cis y trans (rendimiento = 42 %).

30 Paso 2 - Se añade el MsCl (1 ml, 12,912 mmoles) a 0°C a una solución del 1 (2,09 g, 10,76 mmoles) en 100 ml de piridina. Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se añade más MsCl (0,3 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas más y se reparte entre una solución saturada de NH₄Cl y DCM. Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 2,74 g del compuesto 2 (rendimiento = 94 %). Se emplea el producto para el paso siguiente sin purificación.

40 Paso 3 - Se añade a 0°C una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,091 g, 2,284 mmoles) a una solución de la 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (producto comercial) (0,3 g, 1,523 mmoles) en 12 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 20 minutos, se le añade el 2 (0,829 g, 3,045 mmoles), se calienta a t.amb. y se agita a 50°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se reparte una solución saturada enfriada con hielo

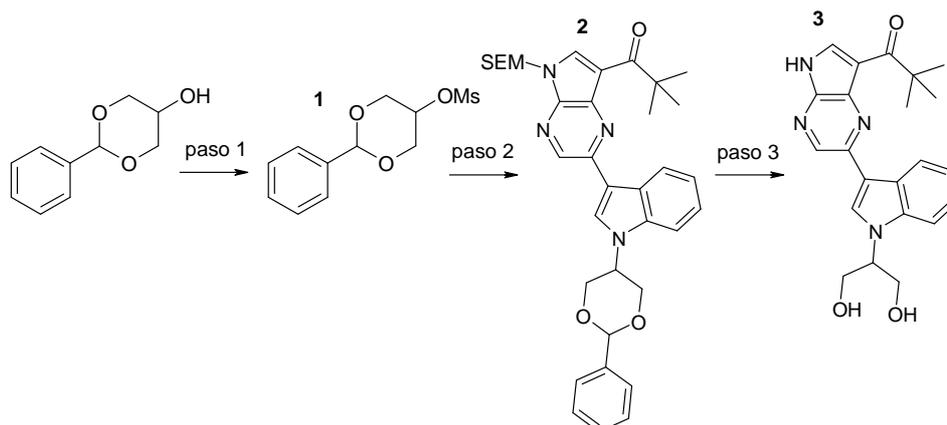
de NH_4Cl y Et_2O . Se extrae la fase acuosa con Et_2O . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O , se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 15% en hexanos), obteniéndose 0,41 g del compuesto 3 (rendimiento = 72 %).

5 Paso 4 - Se añade a -78°C el tert-butil-litio 1,7 M en pentano (0,97 ml, 1,648 mmoles) a una solución del 3 (0,41 g, 1,098 mmoles). Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 20 minutos y se le añade el 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,34 ml, 1,648 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 2 horas, se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se emplea el residuo en bruto para la reacción siguiente.

10 Paso 5 - Se desgasifica por burbujeo de argón a su través una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,15 g, 0,532 mmoles), 4 (teóricamente 1,098 mmoles), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloruropaladio(II)-DCM (0,043 g, 53 μmoles) y K_2CO_3 (0,22 g, 1,595 mmoles) en 4 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de H_2O . Se agita la mezcla reaccionante a 130°C por irradiación de microondas durante 20 minutos, se enfría a t.amb. y se reparte entre H_2O y EtOAc. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 50% en tolueno), obteniéndose 0,058 g del compuesto 5 (rendimiento = 22 %).

20 Paso 6 - Se agita a 70°C durante 2,5 horas una suspensión del 5 (0,055 g, 0,11 mmoles) en 1 ml de AcOH del 80%, se enfría a t.amb. y se reparte entre H_2O y EtOAc. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (MeOH del 0 al 7% en DCM), obteniéndose 0,036 g del compuesto 6: la 1-{2-[1-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 22 %)

Ejemplo 29



25 Paso 1 - Se añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (4 ml, 51,68 mmoles) a una mezcla de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (2 g, 11,10 mmoles) en 20 ml de piridina. Se agita la mezcla resultante de 0°C a t.amb. durante una noche y después se vierte sobre 200 ml de H_2O -hielo. Se filtra el precipitado formado y se enjuaga a fondo con H_2O -hielo y se seca, obteniéndose 2,6 g del compuesto 1 (rendimiento = 91 %).

35 Paso 2 - Se agita a 80°C durante una noche una mezcla de 1-[2-(1H-indol-3-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,2 g, 0,446 mmoles), el 1 (0,23 g, 0,892 mmoles) y carbonato de cesio (0,29 g, 0,892 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo. La CCF (hexanos/EtOAc = 7/3) indica un bajo grado de conversión, de modo que se añade una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,067 g, 1,672 mmoles) y, una vez ha cesado el desprendimiento de hidrógeno, se agita la mezcla reaccionante a 130°C con irradiación de microondas durante dos horas y se enfría a t.amb. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 20% en hexanos) y por segunda vez (acetona del 0 al 10% en tolueno), obteniéndose 0,028 g del compuesto 2 (rendimiento = 10 %).

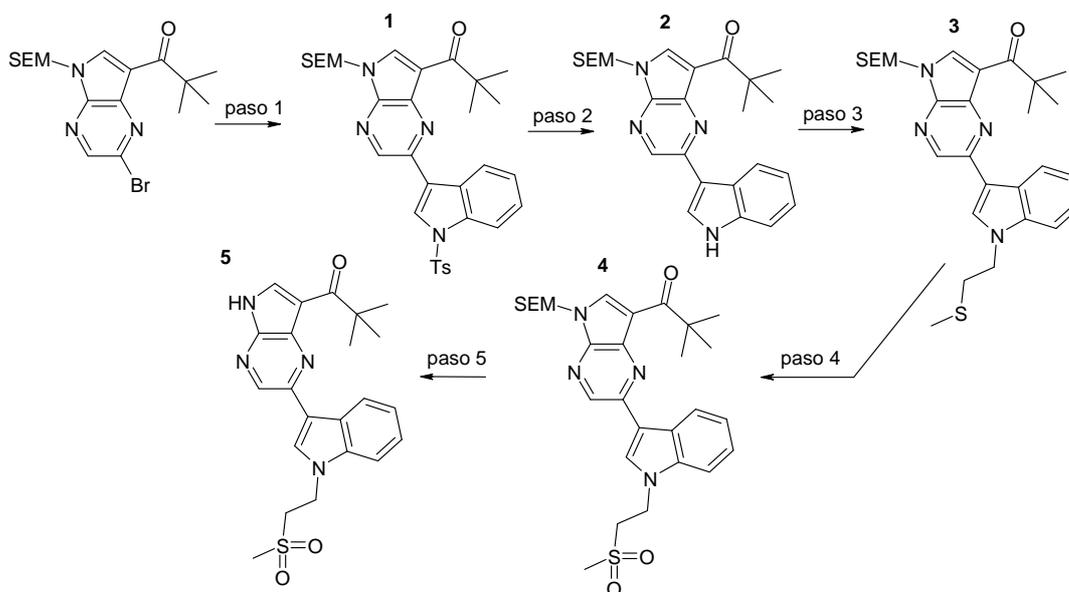
45 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando un procedimiento similar pero empleando como material de partida el metanosulfonato de 2-fenil-[1,3]dioxan-5-ilmetilo (rendimiento = 68 %). Para esta reacción se emplea una dispersión de NaH al 60 % en aceite y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche. Se obtiene el producto por purificación mediante cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 25% en hexanos).

Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el metilsulfuro de 2-cloro-etilo (rendimiento = 22 %). Para esta reacción se emplea una dispersión de NaH al 60 % en aceite, se añaden 1,5 equivalentes de KI y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche. Se obtiene el producto por purificación mediante cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 30% en hexanos).

Paso 3 - Se añaden a t.amb. 0,3 ml de ácido trifluoroacético a una solución del 2 (0,028 g, 45,84 µmoles) en 0,7 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante, de color rojo anaranjado oscuro, a t.amb. durante una noche, se concentra y después se disuelve en tolueno y se concentra de nuevo, dos veces. Se recoge el residuo en bruto en 0,5 ml de EtOH y se le añade acetato sódico (0,04 g, 0,488 mmoles). Se agita la mezcla resultante, de color amarillo oscuro, a t.amb. durante 2 horas y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de SiO₂ ([MeOH al 5% en DCM] de 10/0 a 0/10 en DCM) y después por CCF preparativa (MeOH al 10% en DCM), obteniéndose 0,004 g del compuesto 3: la 1-[2-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 22 %)

Se obtiene la 1-[2-[1-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 52 %). En esta reacción se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ (MeOH del 0 al 7% en DCM).

Ejemplo 30



Paso 1 - Se agita a 95°C durante una noche una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,5 g, 1,212 mmoles), ácido 1-(fenilsulfonil)-3-indolborónico (producto comercial) (0,452 g, 1,455 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,14 g, 0,121 mmoles) en 10 ml de 1,4-dioxano desgasificado y 1,8 ml de una solución acuosa 2M de K₂CO₃ (3,637 mmoles), se enfría a t.amb. y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 25% en hexanos), obteniéndose 0,67 g del compuesto 1 (rendimiento = 94 %).

Paso 2 - Se agita a 70°C durante 1 hora una mezcla de 1 (0,665 g, 1,129 mmoles) en 9 ml de 1,4-dioxano, 3 ml de MeOH y 3 ml de una solución acuosa 3M de NaOH, se enfría a t.amb. y se concentra. Se reparte el residuo entre H₂O y EtOAc. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,504 del compuesto 2 en un rendimiento cuantitativo. Se emplea el producto para el paso siguiente sin purificación.

Paso 3 - Se añade a 0°C una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,021 g, 0,518 mmoles) a una mezcla del 2 (0,155 g, 0,345 mmoles) y KI (0,086, 0,518 mmoles) en 3 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 15 minutos y se le añade el metilsulfuro de 2-cloroetilo (producto comercial) (0,05 ml, 0,518 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb., se agita a 50°C durante una noche, se enfría a t.amb. y se reparte entre una solución acuosa saturada de NH₄Cl y Et₂O. Se extrae la fase acuosa con Et₂O. Se reúnen las fases orgánicas,

se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 30% en hexanos), obteniéndose 0,039 g del compuesto 3 (rendimiento = 22 %).

5 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando un procedimiento similar pero empleando yodometano. En esta reacción no se emplea KI y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 5 horas, después se purifica. Se emplea el producto para la reacción siguiente sin purificación.

10 Se obtiene la 1-[2-[1-[2-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-indol-3-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como electrófilo el 2-bromoetoxi-t-butilsilano (producto comercial). En esta reacción no se emplea KI, se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y después se purifica. Por purificación mediante cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 5% en hexanos) se obtiene el producto en un rendimiento del 80%.

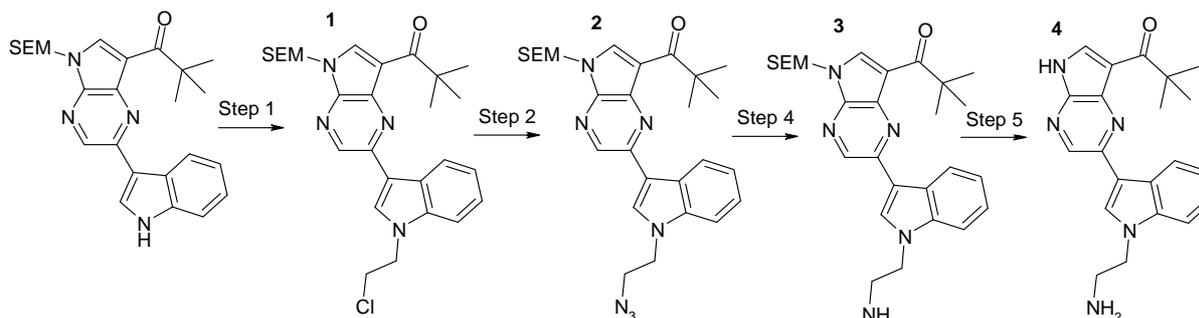
15 Paso 4 – Se añade a t.amb. el Oxone (0,069 g, 0,112 mmoles) a una solución del 3 (0,039 g, 75 μmoles) en 0,6 ml de MeOH y 0,2 ml de H₂O. Se agita la mezcla resultante a t. amb. durante cuatro horas y se concentra. Se reparte el residuo entre NaOH 3M y EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 50% en tolueno), obteniéndose el compuesto 4 en un rendimiento cuantitativo.

20 Paso 5 – Se añade a t.amb. el TFA (0,5 ml) a una solución del 4 (0,05 g, 90 μmoles) en 0,7 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante cuatro horas, se concentra, se disuelve en tolueno y se concentra, dos veces. Se recoge el residuo en 1 ml de EtOH y se le añade el NaOAc (0,074 g, 0,9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se concentra. Se recoge el residuo en H₂O, se trata la suspensión con ultrasonidos y se filtra. Se enjuaga el material insoluble con H₂O y se seca con vacío, obteniéndose 0,029 g del compuesto 5: la 1-[2-[1-(2-metansulfonil-etil)-1-H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 76 %).

30 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Después de purificar por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 10 al 60% en tolueno) se obtiene el producto en un rendimiento del 60%.

35 Se obtiene la 1-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 1-[2-[1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-indol-3-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Por trituración con MeOH se obtiene el producto en un rendimiento del 67%.

Ejemplo 31



40 Paso 1 – Se añade el p-toluenosulfonato de 2-cloroetilo (producto comercial) (0,24 ml, 1,337 mmoles) a una mezcla de 1-[2-(1H-indol-3-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,5 g, 1,114 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,436 g, 1,337 mmoles) en 10 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a 50°C durante una noche y se le añaden 2 ml de CH₃CN. Se continúa la agitación a 70°C durante 4 horas y se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. Se reparte la mezcla una solución acuosa saturada, enfriada con hielo, de NH₄Cl y Et₂O. Se extrae de nuevo la fase acuosa con Et₂O. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 30% en hexanos), obteniéndose 0,378 g del compuesto 1 (rendimiento = 66 %).

50 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2-(1-vinil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando un procedimiento similar. Se aísla el producto en un rendimiento del 27% como producto de eliminación del 1.

5 Paso 2 – Se agita a 80°C durante una noche una mezcla del 1 (0,2 g, 0,391 mmoles), KI (0,078 g, 0,47 mmoles) y NaN₃ (0,031 g, 0,47 mmoles) en 3,5 ml de DMSO, se enfría a t.amb. y se reparte entre H₂O y EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 20% en hexanos), obteniéndose 0,134 g del compuesto 2 (rendimiento = 66 %).

10 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-3-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando un procedimiento similar pero empleando como material de partida la morfolina (2,6 equivalentes). Para esta reacción se emplean 1,3 equivalentes de Cs₂CO₃ y KI. Como disolvente se emplea el CH₃CN y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante dos días, a 50°C durante una noche y finalmente a 80°C durante 24 horas. Después de la purificación por cromatografía a través de SiO₂ (MeOH del 0 al 3% en DCM) se obtiene el producto en un rendimiento del 63%.

15 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-indol-3-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando un procedimiento similar pero empleando como material de partida la 1-metilpiperazina (2,6 equivalentes). Para esta reacción se emplean 1,3 equivalentes de Cs₂CO₃ y KI. Como disolvente se emplea el CH₃CN y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante dos días, a 50°C durante una noche y finalmente a 80°C durante 24 horas. Después de la purificación por cromatografía a través de SiO₂ (MeOH del 0 al 7% en DCM) se obtiene el producto en un rendimiento del 71%.

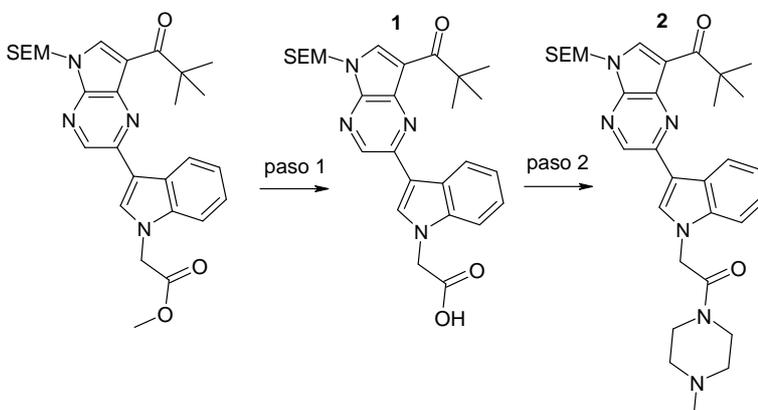
20 Paso 3 – Con una presión de hidrógeno de 1 atm se agita una mezcla del 2 (0,13 g, 0,251 mmoles) y Pd al 10 % en peso sobre carbón (0,02 g) en 1 ml de EtOH y 1 ml de EtOAc durante una noche a t.amb. y después se filtra. Se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo dos veces por cromatografía a través de SiO₂ (MeOH del 0 al 5% en DCM y después MeOH del 0 al 7% en DCM), obteniéndose 0,089 g del compuesto 3 (rendimiento = 72 %).

25 Paso 4 - Se añade a t.amb. el TFA (0,7 ml) a una solución del 3 (0,085 g, 0,173 mmoles) en 1,3 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche, se concentra, se disuelve en tolueno y se concentra, dos veces. Se recoge el residuo en 2 ml de EtOH y se le añade el NaOAc (0,142 g, 1,729 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 horas y se concentra. Se purifica el residuo dos veces por cromatografía a través de SiO₂ ([DCM/MeOH/NH₄OH = 60/10/1] del 100% al 60% en DCM, y después del 100% al 50% en DCM), por CCF preparativa ([DCM/MeOH/NH₄OH = 60/10/1] al 80% en DCM), obteniéndose 0,013 g del compuesto 4: la 1-[2-[1-(2-amino-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 21 %).

35 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 2,2-dimetil-1-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-3-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Después de dos purificaciones por cromatografía a través de SiO₂ (MeOH del 0 al 4% en DCM y después EtOAc del 20 al 60% en hexanos durante 20 minutos y MeOH del 0 al 3% en DCM durante 20 minutos) Se aísla el producto en un rendimiento del 39%.

40 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-[2-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-indol-3-il]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona aplicando un procedimiento similar pero empleando como material de partida la 2,2-dimetil-1-[2-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-indol-3-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Por cromatografía a través de SiO₂ ([DCM/MeOH/NH₄OH = 60/10/1] del 100 al 75% en DCM) se aísla el producto en un rendimiento del 75%.

Ejemplo 32

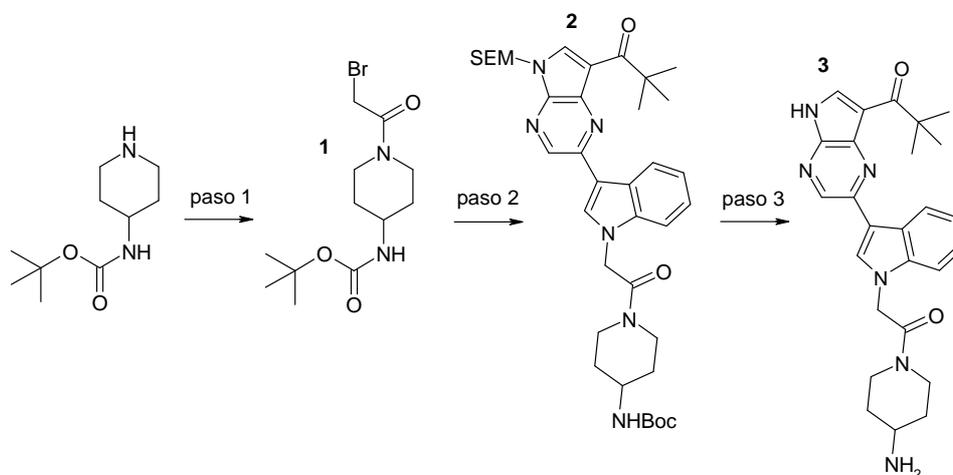


50 Paso 1 – Se añade una solución de LiOH·H₂O (0,093 g, 2,209 mmoles) en 1 ml de H₂O a una solución de {3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-indol-1-il}-acetato de metilo (0,23 g, 0,442

mmoles) en 3 ml de THF y 2 ml de MeOH. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 5 horas y se concentra. Se reparte el residuo entre HCl 1M y EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 1 en un rendimiento cuantitativo. Se emplea el producto para la reacción siguiente sin purificación.

5 Paso 2 – Se añade el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,095 g, 0,25 mmoles) a una mezcla del 1 (0,115 g, 0,227 mmoles), 1-metil-piperazina (0,027 g, 0,272 mmoles) y DIPEA (0,4 ml, 0,227 mmoles) en 3 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a t. amb. durante una noche y se concentra. Se reparte el residuo entre NaOH 3M y DCM. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (MeOH del 0 al 8% en DCM), obteniéndose 0,075 g del compuesto 2: la 2,2-dimetil-1-[2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il}-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 56 %).

15 Ejemplo 33



Paso 1 – Se añade por goteo a 0°C el bromuro de bromoacetilo (1,3 ml, 14,979 mmoles) a una solución de N,N-dimetilanilina (1,89 ml, 14,979 mmoles) y piperidina-4-il-carbamato de tert-butilo (3 g, 14,979 mmoles) en 50 ml de carbonato de dimetilo. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 hora y se concentra. Se recoge el residuo en EtOAc, se lava con ácido cítrico del 10 %, una solución de NaHCO_3 al 5 % y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto 1 en un rendimiento cuantitativo. Se emplea el residuo para la reacción siguiente sin purificación.

20 Se obtiene el 4-(2-bromo-acetil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en un rendimiento cuantitativo aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el piperazina-1-carboxilato de tert-butilo.

Paso 2 - Se añade a 0°C la 1-[2-(1H-indol-3-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,1 g, 0,223 mmoles) en 1 ml de DMF a una suspensión de una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,012 g, 0,312 mmoles) en 2 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 30 minutos y se enfría a 0°C. Se añade una solución del 1 (0,086 g, 0,267 mmoles) en 2 ml de DMF, se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se trata con H_2O y se extrae 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 40% en hexanos), obteniéndose 0,1 g del compuesto 2 (rendimiento = 65 %).

35 Se obtiene el 4-(2-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-indol-1-il}-acetil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 4-(2-bromo-acetil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (rendimiento = 57 %).

40 Se obtiene el {3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-indol-1-il}-acetato de metilo aplicando el mismo procedimiento pero empleando como electrófilo el bromoacetato de metilo. Para esta reacción se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas y se purifica. Se obtiene el producto en un rendimiento cuantitativo y se emplea para la reacción siguiente sin purificación.

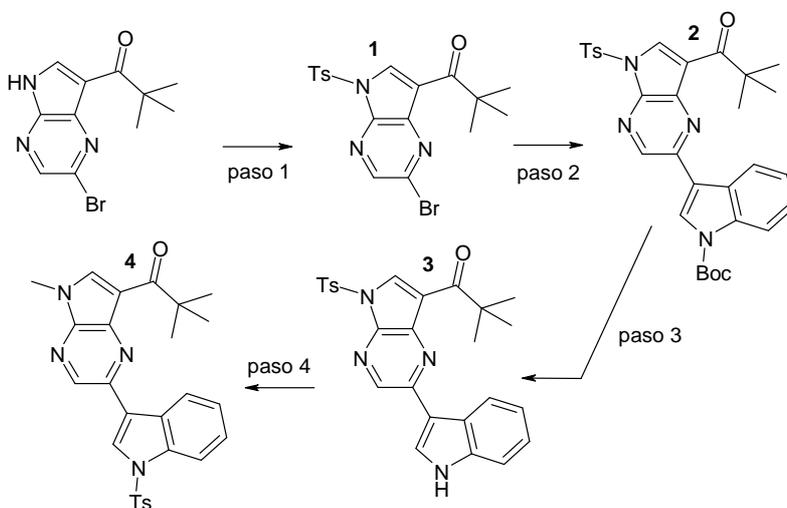
Paso 3 - Se añaden a t.amb. 0,7 ml de TFA a una solución del 2 (0,1 g, 0,145 mmoles) en 1,5 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante, de color rojo-anaranjado oscuro a t. amb. durante 2 horas, se concentra y se le añade tolueno y se concentra de nuevo, dos veces. Se recoge el residuo en bruto en 1,5 ml de EtOH y se le añade el NaOAc (0,119 g, 1,451 mmoles). Se agita la mezcla resultante, de color amarillo oscuro, a t.amb. durante una noche y se concentra. Se reparte el residuo entre H_2O y EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se

reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se recoge el residuo en H_2O , se filtra el material insoluble, se enjuaga y se seca con vacío, obteniéndose 0,063 g del compuesto 3: la 1-(2-{1-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 95 %).

- 5 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-(2-[1-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 4-(2-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-indol-1-il}-acetil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (rendimiento = 71 %).
- 10 Se obtiene la 2,2-dimetil-1-(2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 2,2-dimetil-1-[2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il}-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Por cromatografía a través de SiO_2 (MeOH del 0 al 10% en DCM) se aísla el producto en un rendimiento del 67%.

15

Ejemplo 34



- Paso 1 – Se añade a 0°C una solución de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,5 g, 1,772 mmoles) en 3 ml de DMF a una suspensión de una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,078 g, 1,949 mmoles) en 5 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos y se le añade el p-TsCl (0,375 g, 1,949 mmoles) en 2 ml de DMF. Se deja calentar la mezcla resultante a t.amb., se agita a t.amb. durante 1 hora y se le añaden 0,4 equivalentes de p-TsCl. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se trata con H_2O y se extrae con EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 5% en hexanos), obteniéndose 0,51 g del compuesto 1 (rendimiento = 66 %).

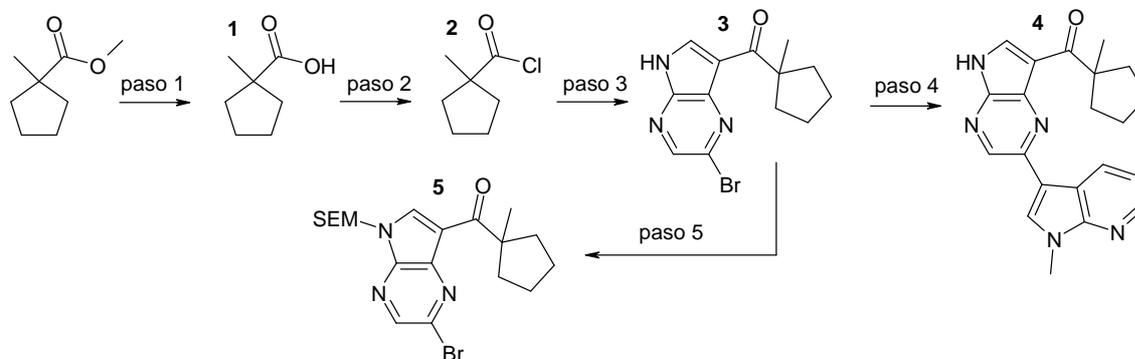
- Paso 2 – Se agita a 90°C durante 36 horas una mezcla del 1 (0,23 g, 0,527 mmoles), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,199 g, 0,58 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,061 g, 53 μmoles) en 5 ml de 1,4-dioxano desgasificado y 0,53 ml de una solución 2M de K_2CO_3 (1,06 mmoles), se enfría a t.amb. y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 15% en hexanos), obteniéndose 0,12 g del compuesto 2 (rendimiento = 40 %).

- Paso 3 – Se añaden a t.amb. 0,5 ml de HCl 4M en 1,4-dioxano a una mezcla del 2 (0,12 g, 0,21 mmoles) en 1,6 ml de DCM y 0,4 ml de trietilsilano. Se agita la mezcla resultante a reflujo durante una noche, se enfría a t.amb. y se concentra. Se recoge el residuo en 1,6 ml de DCM y se le añaden 8 equivalentes de TFA. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche, se enfría a t.amb. y se lava con una solución saturada de NaHCO_3 . Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 3 en un rendimiento cuantitativo. Se emplea el producto para el paso siguiente sin purificación.

- Paso 4 – Se añade a 0°C una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,011 g, 0,273 mmoles) a una solución del 3 (0,099 g, 0,21 mmoles) en 1,5 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos y se le añade el yodometano (0,02 ml, 0,273 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 hora, se trata con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 30% en hexanos), obteniéndose 0,045 g del compuesto 4: la 2,2-dimetil-1-(5-metil-2-[1-

(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento = 44 %). La migración del tosilato fue accidental.

Ejemplo 35



5

Paso 1 – Se añade a t.amb. una solución de LiOH·H₂O (3,423 g, 81,575 mmoles) en 7 ml de H₂O a una solución de 1-metil-ciclopentanocarboxilato de metilo (2,9 g, 20,394 mmoles) en 21 ml de THF y 14 ml de MeOH. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche y se concentra. Se reparte el residuo entre HCl 2M y EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 1 en un rendimiento cuantitativo. Se emplea el producto para el paso siguiente sin purificación.

10

Se obtiene el metil-ciclopentanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento descrito en Tetrahedron 41(7), 1267-1275, 1985.

15

Paso 2 – Se añade por goteo el cloruro de oxalilo (0,93 ml, 10,65 mmoles) a una solución del 1 (1,05 g, 8,192 mmoles) en 5 ml de DCE + 1 gota de DMF. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 3 horas, se concentra, se le añade DCE y se concentra, tres veces, obteniéndose el compuesto 2 en un rendimiento cuantitativo. Se emplea el producto para el paso siguiente sin purificación.

20

Paso 3 – Se añade por goteo a 0°C el cloruro de dietil-aluminio 1M en hexanos (1,67 ml, 1,67 mmoles) a una suspensión de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,11 g, 0,555 mmoles) en 4 ml de DCE. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos y se le añade el 2 (0,652 g, 4,444 moles) en 2 ml de DCE. Se deja calentar la mezcla resultante a t. amb., se agita a 40°C durante una noche, se enfría a t.amb. y se trata con una solución saturada de NaHCO₃. Se concentra la mezcla bifásica hasta eliminar el DCE y se extrae de nuevo la fase acuosa restante, dos veces, con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 20% en hexanos), obteniéndose 0,04 g del compuesto 3 (rendimiento = 23 %).

25

30

Paso 4 – Se desgasifica por burbujeo de argón a través de la misma, una mezcla del 3 (0,04 g, 0,13 mmoles), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,084 g, 0,324 mmoles) y un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloruropaladio(II)-DCM en 2 ml de 1,4-dioxano y 0,26 ml de una solución 2M de K₂CO₃ (0,519 mmoles), se agita a 150°C con irradiación de microondas durante 1 hora y se enfría a t.amb. Se le añaden 2,5 equivalentes de éster de ácido borónico, 2 equivalentes de K₂CO₃ y 0,05 equivalentes de catalizador, se agita la mezcla resultante a 150°C por irradiación de microondas durante una hora más y se enfría a t.amb. Se concentra la mezcla reaccionante. Se reparte el residuo entre H₂O y EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se filtran a través de Celite, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía CCF preparativa a través de SiO₂ (MeOH al 0,5% en DCM), obteniéndose 0,005 g del compuesto 4: la (1-metil-ciclopentil)-[2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (rendimiento = 11 %).

35

40

Paso 5 – Se añade a 0°C una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,07 g, 1,73 mmoles) a una solución del 3: la (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona (0,41 g, 1,33 mmoles) en 8 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos y se le añade el SEM-Cl (0,28 ml, 1,596 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se trata con H₂O enfría con hielo y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 10% en hexanos), obteniéndose 0,512 g del compuesto 5: la [2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona (rendimiento = 88 %).

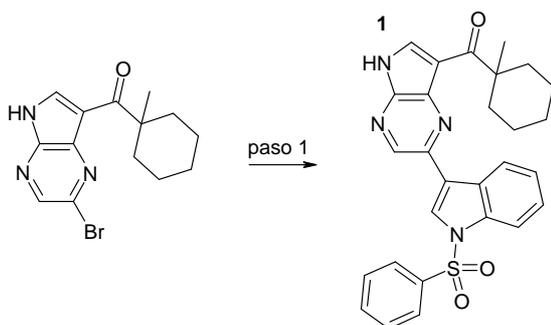
45

50

Se obtiene la 2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona (rendimiento = 90 %).

- 5 Se obtiene la 2-bromo-7-(2-tert-butil-[1,3]dioxolan-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en un rendimiento cuantitativo aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida la 2-bromo-7-(2-tert-butil-[1,3]dioxolan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina.

Ejemplo 36



10

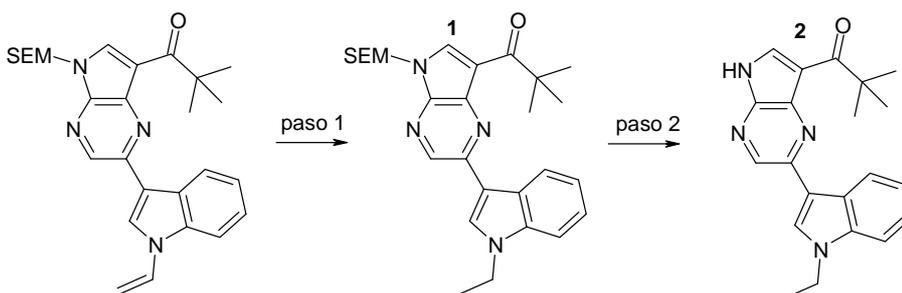
Paso 1 - Se desgasifica durante 10 minutos por burbujeo de argón a través de la misma, una mezcla de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona (0,1 g, 0,31 mmoles), ácido 1-fenilsulfonilindol-3-borónico (0,11 g, 0,365 moles), K_2CO_3 (0,13 g, 0,941 mmoles), y un complejo de [1,1']-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloruro-paladio(II)-DCM (0,025 g, 31,01 μ moles) en 3 ml de una mezcla 4/1 de 1,4-dioxano y H_2O . Se agita la mezcla resultante a $120^\circ C$ con irradiación de microondas durante 15 minutos y se enfría a t.amb. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (MeOH al 5% en DCM), obteniéndose 0,04 g del compuesto 1: la [2-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona (rendimiento = 26 %)

15

- 20 Se obtiene la (1-metil-ciclohexil)-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxazolidin-2-il)-1H-indol. En este caso se agita la mezcla reaccionante a $150^\circ C$ con irradiación de microondas durante 1 hora y después se le añaden 0,5 equivalentes de éster de ácido borónico, 0,05 equivalentes de catalizador fresco y 2 equivalentes de K_2CO_3 . Se agita la mezcla resultante a $150^\circ C$ con irradiación de microondas durante una hora más. Después de la purificación por cromatografía a través de SiO_2 (MeOH del 0 al 5% en DCM) se obtiene el producto en un rendimiento del 17%.

25

Ejemplo 37



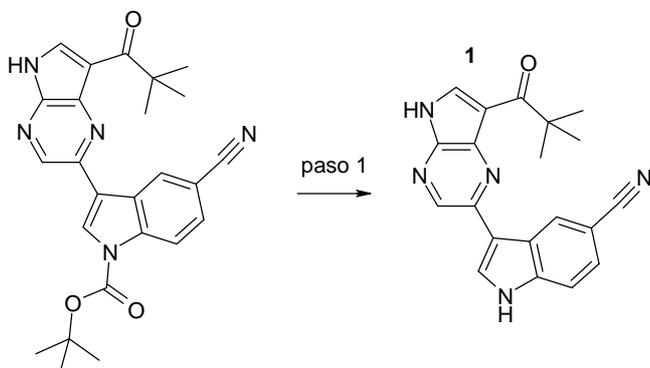
30

Paso 1 - En atmósfera de hidrógeno se agita a t.amb. durante 1 hora una mezcla de la 2,2-dimetil-1-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2-(1-vinil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (0,145 g, 0,305 mmoles) y Pd al 10 % en peso sobre C (0,03 g) en 5 ml de EtOH, después se filtra. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 0,137 g del compuesto 1 (rendimiento = 94 %).

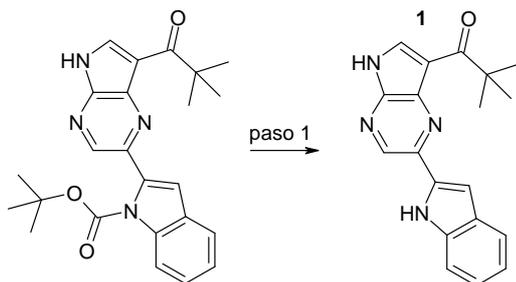
35

Paso 2 - Se añade a t.amb. el TFA (1 ml) a una solución del 1 (0,135 g, 0,283 mmoles) en 2 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche, se concentra, se le añade tolueno y se concentra, dos veces. Se recoge el residuo en 3 ml de EtOH y se le añade el NaOAc (0,232 g, 2,832 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 horas y se concentra. Se recoge el residuo en H_2O . Se trata con ultrasonidos, se filtra el material insoluble, se filtra, se enjuaga con H_2O , se adsorbe en SiO_2 y se purifica por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc del 0 al 50% en tolueno). Se concentran las fracciones que contienen producto y se recoge el residuo en una cantidad mínima de DCM. Se filtra el material insoluble y se seca, obteniéndose 0,025 g del compuesto 2: la 1-[2-(1-etil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 25 %).

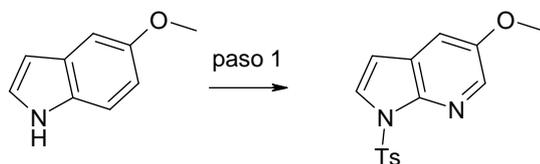
40

Ejemplo 38

- 5 Paso 1 - Se agita a 190°C durante una hora una suspensión de 5-ciano-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,07 g, 0,158 mmoles) en 10 ml de etilenglicol y se enfría a t.amb. Se reparte la mezcla entre EtOAc y H₂O. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se recoge el residuo en una cantidad mínima de acetona. Se filtra el material insoluble, se enjuaga con una cantidad mínima de MeOH y se seca, obteniéndose 0,035 g del compuesto 1: el 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (rendimiento = 65 %)

Ejemplo 39

- 15 Paso 1 - Se añaden a t.amb. 0,39 ml de una solución 2M de K₂CO₃ (0,789 mmoles) a una solución del 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,11 g, 0,263 mmoles) en 2 ml de MeOH. Se agita la mezcla resultante a reflujo durante una noche, se enfría a t.amb. y se concentra. Se recoge el residuo en una cantidad mínima de Et₂O. Se trata con ultrasonidos, se filtra el material insoluble, se enjuaga con H₂O y se seca con vacío, obteniéndose 0,049 g del compuesto 1: la 1-[2-(1H-indol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (rendimiento = 59 %).

Ejemplo 40

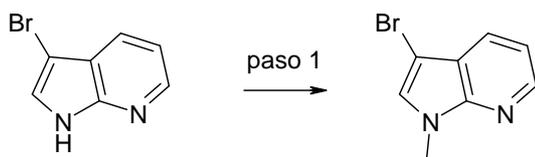
- 25 Paso 1 - Se añade a 0°C una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,326 g, 8,153 mmoles) a una solución del 5-metoxiindol (producto comercial) (1 g, 6,794 mmoles) en 50 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos y se le añade el p-TsCl (1,943 g, 10,192 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se trata con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se filtra el precipitado, se enjuaga con H₂O y se seca, obteniéndose 1,93 g del 5-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol (rendimiento = 94 %).

Se obtiene el 5-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 5-metil-1H-indol (producto comercial). En esta reacción se obtiene el producto en un rendimiento del 90% después de la purificación por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc al 0 al 20% en hexanos).

Se obtiene el 6-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 6-metoxi-1H-indol (producto comercial) (rendimiento = 85 %).

- 5 Se obtiene el 6-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol aplicando el mismo procedimiento pero empleando como material de partida el 6-metil-1H-indol (producto comercial). En esta reacción se obtiene el producto en un rendimiento cuantitativo después de la extracción de la mezcla reaccionante con Et₂O.

Ejemplo 41

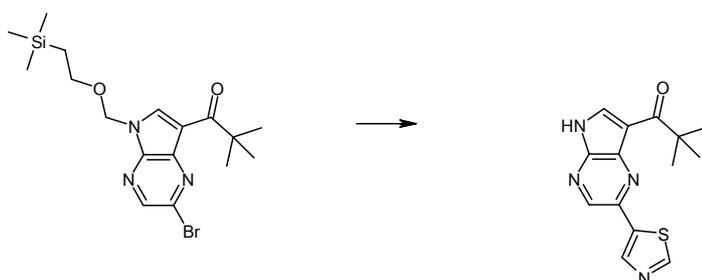


10

Paso 1 – Se añade a 0°C una solución de la 3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (producto comercial) (0,53 g, 2,69 mmoles) en 4 ml de DMF a una suspensión de una dispersión de NaH al 60 % en aceite (0,14 g, 3,497 mmoles) en 4 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 30 minutos, se enfría a 0°C y se le añade el yodometano (0,67 ml, 10,759 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se trata con H₂O y se extrae tres veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (EtOAc del 0 al 20% en hexanos), obteniéndose 0,386 g de la 3-bromo-1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (rendimiento = 68 %).

15

20 Ejemplo 42



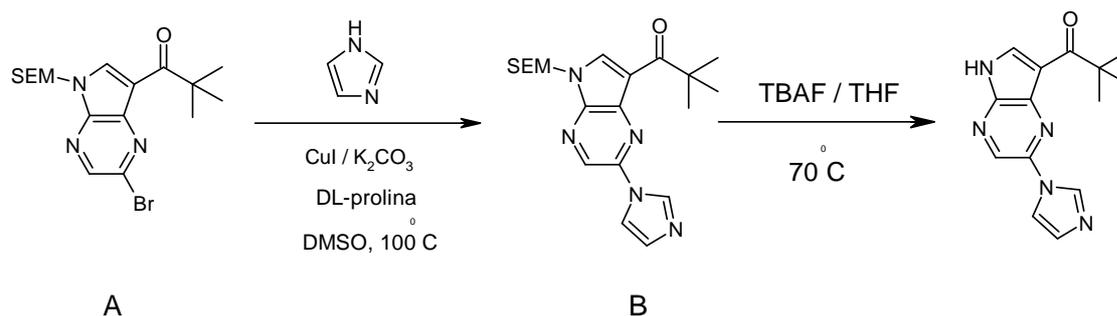
2,2-dimetil-1-(2-tiazol-5-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona

- 25 Se depositan en un vial de microondas la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona 0,075 g (0,182 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 0,001 g (0,002 mmoles), trifenilarsina 0,003 g (0,01 mmoles) y 1 ml de THF. Se sella el vial, se conecta al vacío y se rellena con argón, tres veces. Después de agitar durante unos pocos minutos el color púrpura se desvanece y con una jeringuilla se añade el 5-tributylestannil-tiazol 0,10 g (0,267 mmoles). Se coloca el vial en un baño de aceite a 70°C durante 19 horas y después a 80°C durante 20 horas. Se enfría el vial a temperatura ambiente, se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el aducto (0,068 g, 0,163 mmoles, rendimiento = 89 %). Se elimina el grupo protector SEM por el procedimiento de JTB prep 1 y se recristaliza el producto en acetonitrilo, obteniéndose la 2,2-dimetil-1-(2-tiazol-5-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona (0,0118 g, 0,041 mmoles), M+1 = 287, de p.f. = 281-282°C.

30

35

4-amino-N-{5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-bencenosulfonamida, M+1 = 464, de p.f. = 264-266°C.



Obtención del B

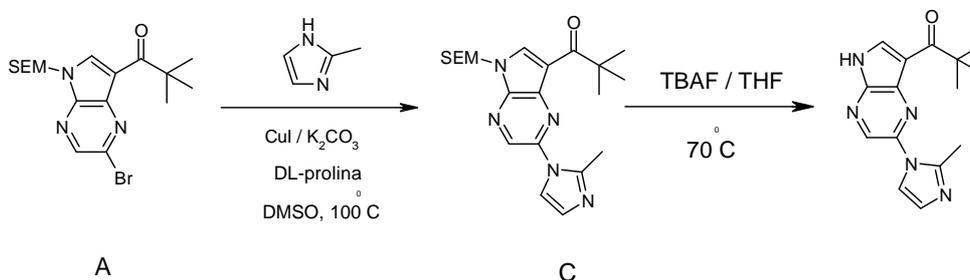
5 Se purga con argón durante 5 minutos una mezcla del A (0,20 g, 0,48 mmoles), imidazol (0,049 g, 0,72 mmoles), carbonato potásico (0,15 g, 1,1 mmoles), yoduro cuproso (0,014 g, 0,07 mmoles) y DL-prolina (0,016 g, 0,14 mmoles) en 3 ml de DMSO y se calienta a 100 grados centígrados durante 18 h. Se enfría la mezcla, se reparte entre agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se introduce el aceite residual en una columna de gel de sílice y se eluye con metanol al 0,5% en diclorometano, obteniéndose el producto deseado B en forma de aceite (0,13 g, rendimiento = 68 %).

10

Obtención de la 1-(2-imidazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona:

15 A una solución del B (0,125 g, 0,31 mmoles) en THF (3 ml) se le añade una solución 1 molar de TBAF en THF (1,75 ml) y se calienta la mezcla reaccionante resultante a 70 grados centígrados, a reflujo, durante 8 h. Se enfría la mezcla, se reparte entre agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se introduce el aceite residual en una columna de gel de sílice y se eluye con metanol al 3% en diclorometano, obteniéndose el producto deseado, la 1-(2-imidazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona, en forma de polvo ligeramente amarillo (0,023 g, rendimiento = 28 %), de p.f. = 215-217°C.

20 Ejemplo 43



Obtención del C

25 Se purga con argón durante 5 minutos una mezcla del A (0,20 g, 0,48 mmoles), 2-metilimidazol (0,059 g, 0,72 mmoles), carbonato potásico (0,15 g, 1,1 mmoles), yoduro cuproso (0,014 g, 0,07 mmoles) y DL-prolina (0,016 g, 0,14 mmoles) en 2,5 ml de DMSO y se calienta a 100 grados centígrados durante 18 h. Se enfría la mezcla, se reparte entre agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se introduce el aceite residual en una columna de gel de sílice y se eluye con metanol al 2,5% en diclorometano, obteniéndose el producto deseado C en forma de aceite (0,098 g, rendimiento = 48 %).

30

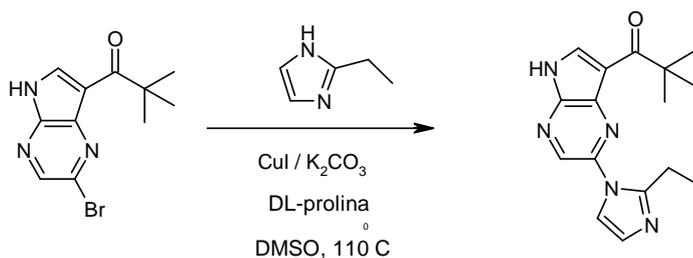
Ejemplo 44

Obtención de la 2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona:

35 A una solución del C (0,098 g, 0,23 mmoles) en THF (3 ml) se le añade una solución 1 molar de TBAF en THF (1,5 ml) y se calienta la mezcla reaccionante resultante a 70 grados centígrados, a reflujo, durante 6 h. Se enfría la mezcla, se reparte entre agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se introduce el aceite residual en una columna de gel de sílice y se eluye con metanol al 3 % en diclorometano, obteniéndose el producto deseado, la 2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, en forma de polvo ligeramente marrón (0,0118 g, rendimiento = 18 %), de p.f. = 247-249°C.

40

Ejemplo 45

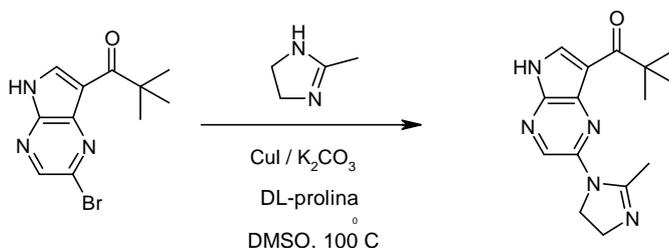


D

Obtención de la 1-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

- 5 En un tubo sellado se purga con argón durante 2 minutos una mezcla del D (0,15 g, 0,53 mmoles), 2-etilimidazol (0,21 g, 2,12 mmoles), carbonato potásico (0,16 g, 1,2 mmoles), yoduro cuproso (0,015 g, 0,08 mmoles) y DL-prolina (0,018 g, 0,16 mmoles) en 2,5 ml de DMSO y se somete a irradiación de microondas a 110 grados centígrados durante 10 h. Se enfría la mezcla, se reparte entre agua y DCM, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se introduce el aceite residual en lo alto de una columna de gel de sílice y se eluye con DCM : 1% NH_4OH -MeOH (9,5 : 0,5), obteniéndose el producto deseado, la 1-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de polvo ligeramente marrón (0,055 g, 35%), de p.f. = 276-278°C.

Ejemplo 46



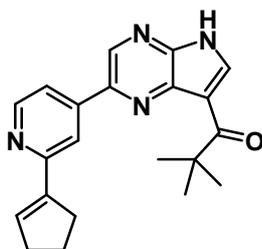
D

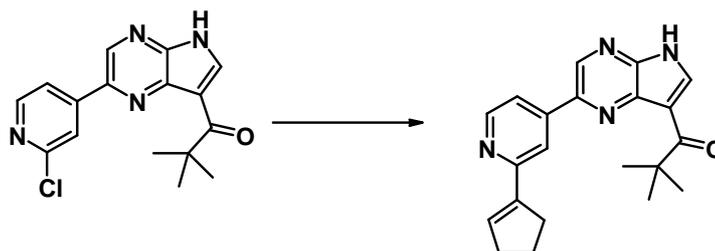
- 15 Obtención de la 2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

- 20 En un tubo sellado se purga con argón durante 2 minutos una mezcla del D (0,15 g, 0,53 mmoles), 2-metil-2-etilimidazolina (0,17 g, 2,1 mmoles), carbonato potásico (0,16 g, 1,2 mmoles), yoduro cuproso (0,015 g, 0,08 mmoles) y DL-prolina (0,018 g, 0,16 mmoles) en 2,5 ml de DMSO y se somete a la irradiación de microondas a 100 grados centígrados durante 10 h. Se enfría la mezcla, se reparte entre agua y DCM, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se introduce el aceite residual en lo alto de una columna de gel de sílice y se eluye con DCM : 1% NH_4OH -MeOH (9:1), obteniéndose el producto deseado, la 2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, en forma de polvo ligeramente marrón (0,035 g, 23%), de p.f. = 235-236°C.

25

Ejemplo 47

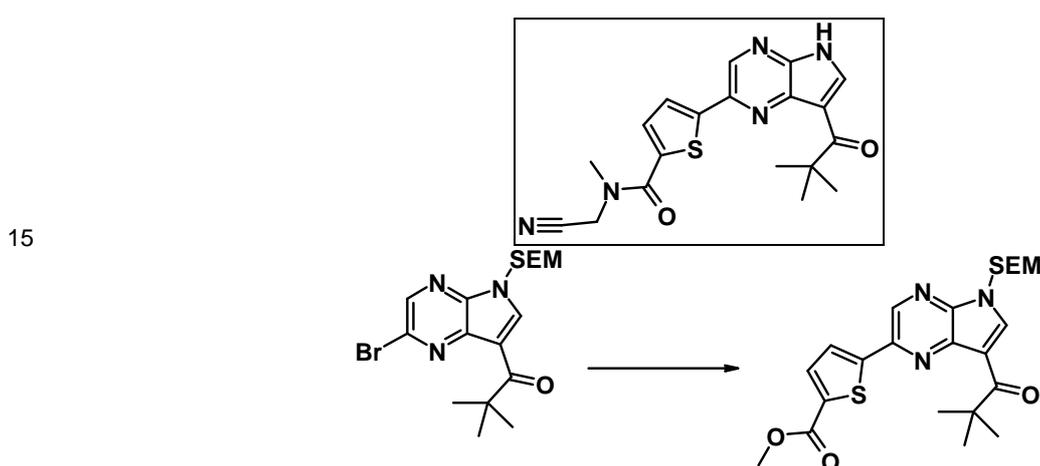




1-[2-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

- 5 En un microondas se agita a 160°C durante 30 min una mezcla de la 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,060 g, 0,19 mmoles), ácido ciclopenten-1-il-borónico (0,032 g, 0,29 mmoles), carbonato potásico (0,101 g, 0,73 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,012 g, 0,015 mmoles) en 3 ml de 1,4-dioxano y 0,75 ml de agua. Se reparte la suspensión negra resultante entre 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua y se extrae la fase acuosa con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía de columna (EtOAc del 0 al 60% en hexanos) se obtienen 0,016 g (25%) de la 1-[2-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido amarillo pálido.

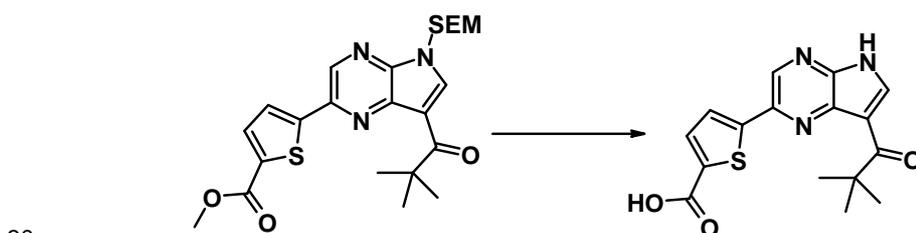
Ejemplo 48



cianometil-metil-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico

- 20 En un microondas se agita a 160°C durante 30 min una mezcla de ácido tiofeno-2-carboxilato de metilo-5-borónico (0,350 g, 1,88 mmoles), 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,705 g, 1,71 mmoles), carbonato potásico (0,898 g, 6,50 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,140 g, 0,171 mmoles) en 12 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de agua. Se reparte la mezcla resultante, de color rojo oscuro, entre 50 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua y se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía de columna (EtOAc del 0 al 80 % en hexanos) se obtienen 0,620 g (77%) del 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxilato de metilo en forma de sólido rojo.

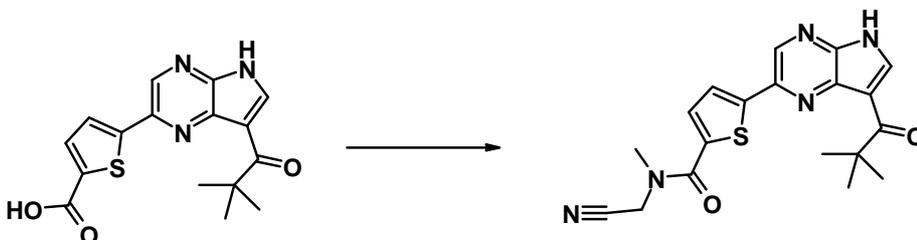
Ejemplo 49



Se agita durante 2,5 h una solución del 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,350 g, 0,739 mmoles) en 8 ml de diclorometano y 3 ml de ácido

trifluoroacético y se concentra. Se disuelve el residuo resultante en 10 ml de etanol y se trata con hidróxido de litio (0,177 g, 7,39 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche, después se concentra. Se reparte el residuo resultante entre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución de ácido acético al 10 %. Se extrae la fase acuosa con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose 0,232 g (95%) del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico ligeramente impuro, en forma de sólido marrón, que se emplea sin más purificación.

Ejemplo 50



Se agita durante 1 h una solución del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico (0,060 g, 0,18 mmoles), metilaminoacetonitrilo (0,200 ml, 1,64 mmoles) y EDCI (0,315 g, 1,64 mmoles) en 3 ml de etanol y 3 ml de diclorometano y después se concentra. Se reparte el residuo resultante entre 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de una solución de ácido cítrico al 10 % y se extrae la fase acuosa con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía de columna (EtOAc del 0 al 40% en hexanos) se obtienen 0,040 g (58%) de la cianometil-metil-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico en forma de sólido amarillo pálido.

Se obtienen los compuestos siguientes de manera similar a la descrita para la cianometil-metil-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico:

bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico

1-{2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

1-{2-[5-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

2,2-dimetil-1-{2-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

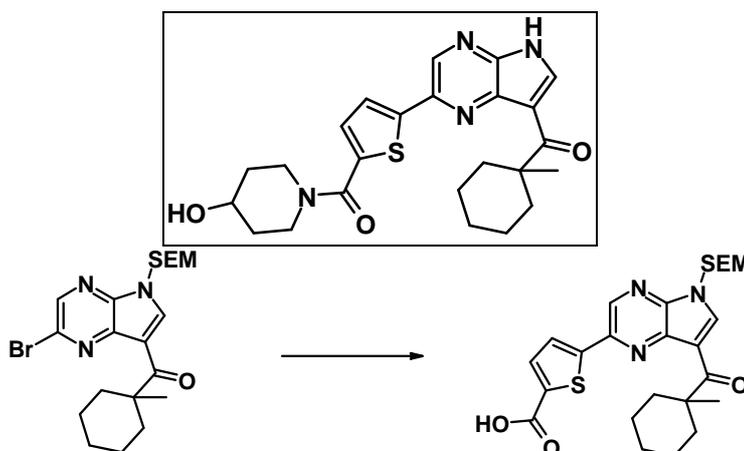
2,2-dimetil-1-{2-[5-(piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

metil-ciclohexil)-{2-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-metanona; sal clorhidrato

{2-[5-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona; sal clorhidrato.

Ejemplo 51

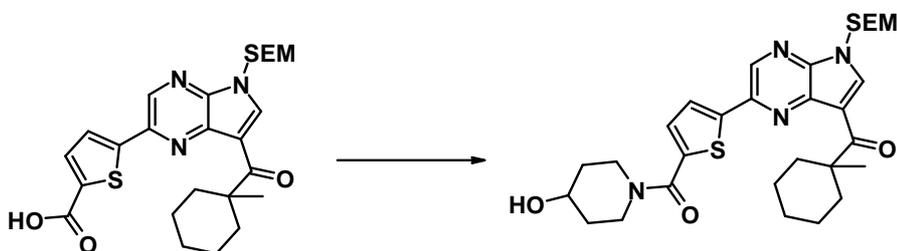
{2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona



En un microondas se agita a 120°C durante 40 min una mezcla del ácido 5-(dihidroxiboril)-2-tiofeno-carboxílico (1,0 g, 5,4 mmoles), [2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona (2,2 g, 4,9 mmoles), carbonato potásico (2,0 g, 15 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,400 g, 0,489 mmoles) en 12 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de agua. Se reparte la solución roja resultante entre 60 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, y se extrae la fase acuosa con tres porciones de 60 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan

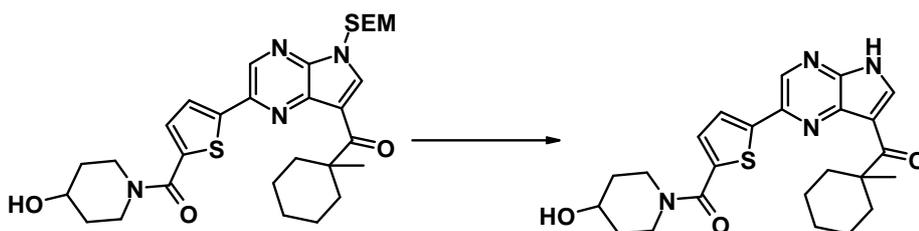
con MgSO_4 , se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía de columna (EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) se obtienen 1,24 g (46%) del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarboxil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico en forma de sólido marrón.

5 Ejemplo 52



Se agita durante una noche una solución del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarboxil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico (0,080 g, 0,16 mmoles), BOP (0,071 g, 0,16 mmoles) y 4-hidroxipiperidina (0,162 g, 1,6 mmoles) en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Se recoge la mezcla negra resultante en 30 ml de acetato de etilo y se lava con tres porciones de 20 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra, formándose un residuo. Por cromatografía de columna (EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) se obtienen 0,032 g (34%) de la [2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona en forma de aceite marrón.

15 Ejemplo 53

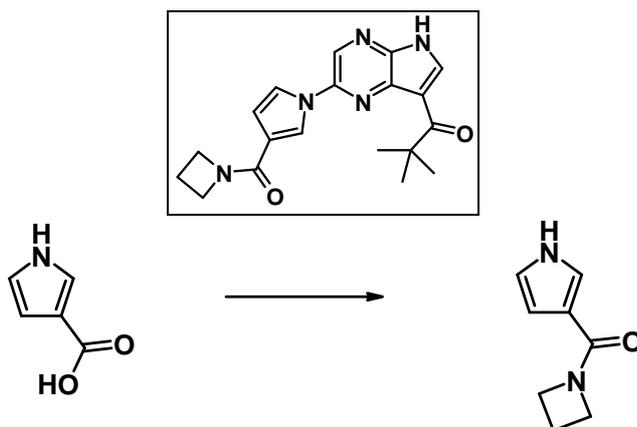


Se agita durante 2 h una solución de la [2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona (0,032 g, 0,056 mmoles) en 1 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético y después se concentra. Se disuelve el residuo en 2 ml de etanol y se trata con acetato sódico trihidratado (0,076 g, 0,56 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche, después se concentra, quedando un residuo. Por cromatografía de columna (EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) se obtienen 0,019 g (76%) de la [2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona en forma de sólido blanco mate.

Se obtienen los compuestos siguientes de manera similar a la descrita para la [2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona:

- 30 (1-etil-propil)-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarboxil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico
- {2-[5-(3,3-difluoro-azetidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona
- {2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona
- {2-[5-(azetidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona
- {2-[5-(3-hidroxi-azetidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona
- 35 metil-ciclohexil]-{2-[5-(morfolina-4-carboxil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona
- dietilamida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarboxil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico
- ciclopentil-metil-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarboxil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico
- {2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona
- bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarboxil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico
- 40 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarboxil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico
- {2-[5-(3-hidroxi-pirolidina-1-carboxil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona

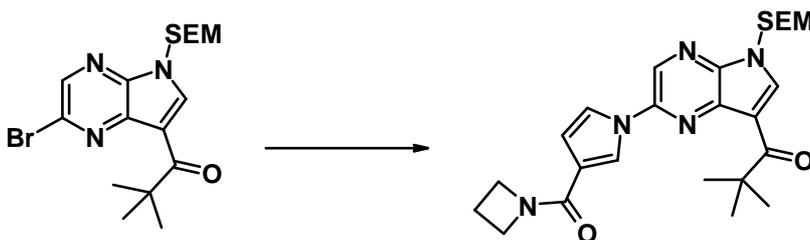
Ejemplo 54



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

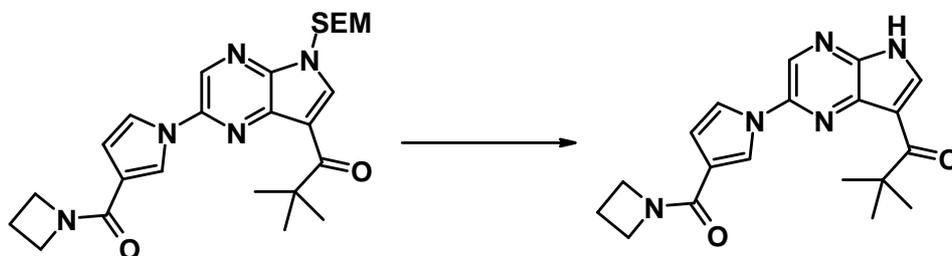
- 5 Se añade el cloruro de oxalilo (0,13 ml, 1,5 mmoles) a una mezcla del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico (0,111 g, 1,00 mmoles) y 1 gota de N,N-dimetilformamida en 5 ml de diclorometano. Se agita la mezcla durante 15 h, se concentra, se disuelve de nuevo en 5 ml de diclorometano y se enfría a 0-5°C. Se le añade azetidina (0,21 ml, 2,5 mmoles) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 1 h, se adsorbe sobre gel de sílice y se concentra. Por cromatografía de columna (MeOH del 2 al 10% en CH₂Cl₂) se obtienen 0,059 g (39%) de la azetidín-1-il-(1H-pirrol-3-il)-metanona en forma de sólido blanco mate.
- 10

Ejemplo 55



- 15 Se agita a 90°C durante 64 h una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,578 g, 0,432 mmoles), pirrol (0,059 g, 0,39 mmoles), carbonato de cesio (0,256 g, 0,786 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,008 g, 0,04 mmoles) y prolina (0,009 g, 0,08 mmoles) en 0,8 ml de sulfóxido de dimetilo y después se deja enfriar. Se reparte la mezcla entre 50 ml de acetato de etilo y 25 ml de agua y se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía de columna (MeOH del 0 al 3% en CH₂Cl₂) se obtienen 0,066 g (32%) de la 1-[2-[3-(azetidina-1-carbonil)-pirrol-1-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de aceite amarillo.
- 20

Ejemplo 56



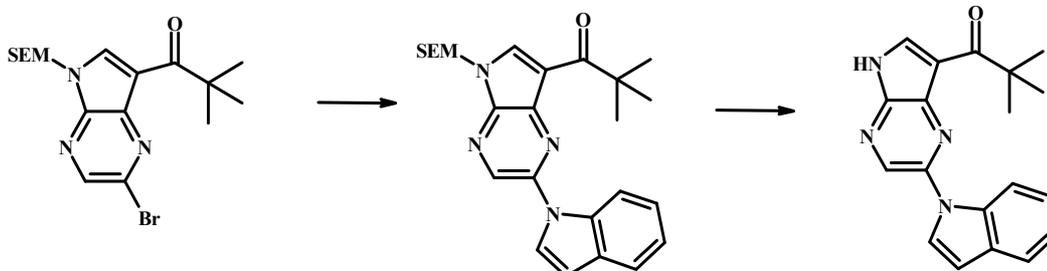
- 25 Se agita durante 5 h una solución de la 1-[2-[3-(azetidina-1-carbonil)-pirrol-1-il]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,066 g, 0,137 mmoles) en 2 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético y después se concentra. Se disuelve el residuo resultante en 1 ml de etanol y se trata con acetato sódico trihidratado (0,186 g, 1,37 mmoles). Se agita la mezcla durante 17 h, después se concentra. Por cromatografía de columna (MeOH del 1 al 8% en CH₂Cl₂) se obtienen 0,015 g (31%) de la 1-[2-[3-(azetidina-1-carbonil)-pirrol-1-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido amarillo.
- 30

Se obtiene de modo similar al descrito para la 1-{2-[3-(azetidina-1-carbonil)-pirrol-1-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona el compuesto siguiente:

2,2-dimetil-1-{2-[3-(pirrolidina-1-carbonil)-pirrol-1-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona

5

Ejemplo 57



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

- 10 Se añade DMSO (3 ml) a una mezcla de yoduro de cobre (10 mg; 0,05 mmoles), d,l-prolina (12 mg; 0,10 mmoles), carbonato potásico (111 mg; 0,79 mmoles) y 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (150 mg; 0,36 mmoles). Se añade el indol (327 mg; 2,91 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 100°C (baño de aceite) durante 24 h. El análisis de CCF (EtOAc al 25% en hexanos) indica la presencia de un nuevo producto más polar. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo. Por cromatografía (SiO₂; EtOAc del 0 al 15% en hexanos) se obtiene la 1-[2-indol-1-il-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (61%; EM = 449 [M+H]) en forma de aceite ligeramente marrón. Aplicando los procedimientos generales descritos en estos ejemplos, se elimina el grupo SEM, obteniéndose la 1-(2-indol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (53%; EM = 319 [M+H]; RMN-H¹ (DMSO): δ = 8,83 (s), 8,64 (s), 8,48 (d, br), 8,11 (d, br), 7,69 (d), 7,31 (t), 7,21 (t), 6,83 (d) ppm; de p.f. = 205-207°C.

Aplicando la condensación con CuI/prolina y eliminando el grupo SEM del modo aquí descrito se obtienen los compuestos siguientes:

25

N-{1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida: (M+H)⁺ = 330; RMN-H¹ (DMSO): δ = 8,12 (d), 7,71 (s), 4,4 (m), 3,7 (m), 2,2 (m), 3,32 (s), 1,42 (s) ppm;

2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 287; p.f. = 197-198°C;

1-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 330; p.f. = 213-214°C;

30 2,2-dimetil-1-(2-morfolin-4-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 289; p.f. = 238-239°C;

1-[2-(5-fluor-indol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 337; RMN-H¹ (DMSO): δ = 8,83 (s), 8,64 (s), 8,54 (dd), 8,2 (d), 7,47 (dd), 7,18 (dt), 6,82 (d), 1,45 (s) ppm;

1-[2-(5-metoxi-indol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 349; RMN-H¹ (DMSO): δ = 8,81 (s), 8,60 (s), 8,46 (d), 8,09 (d), 7,19 (d), 6,94 (dd), 6,74 (d), 3,81 (s), 1,46 (s) ppm;

35 1-(2-indazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 320; RMN-H¹ (DMSO): δ = 9,09 (s), 8,97 (d, br), 8,68 (s), 8,53 (s, br), 7,96 (d), 7,68 (t, br), 7,38 (t, br), 1,50 (s) ppm;

1-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 335; p.f. = 220-222°C;

40 2,2-dimetil-1-[2-(1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 374; p.f. = 190-195°C;

2,2-dimetil-1-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 374; p.f. = 264-265°C;

2,2-dimetil-1-[2-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 349; p.f. = 237-238°C;

45 2-{1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-3-il}-acetamida: (M+H)⁺ = 376; RMN-H¹ (DMSO): δ = 8,77 (s), 8,62 (s), 8,46 (d), 7,97 (s, br), 7,68 (d), 7,33 (t, br), 7,23 (t, br), 3,61 (s), 1,46 (s) ppm;

1-[2-(2-bencil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 363; p.f. = 162-164°C;

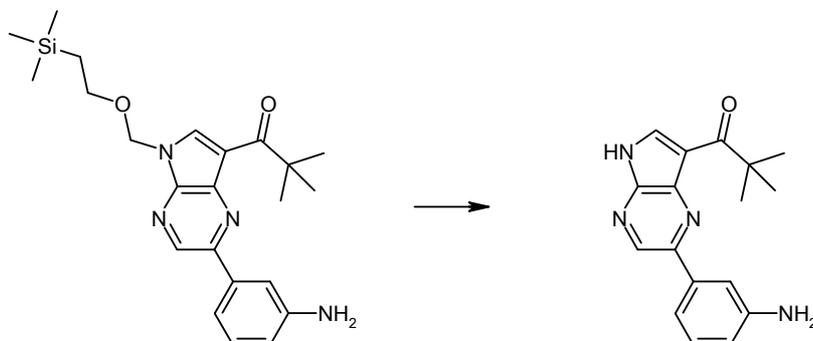
Aplicando los procedimientos generales descritos en estos ejemplos pueden obtenerse los compuestos adicionales siguientes:

50 2,2-dimetil-1-(2-pirazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona (se obtiene empleando la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y se elimina el grupo protector SEM aplicando los procedimientos generales descritos en estos ejemplos); M+1 269, de p.f. = 256-258°C.

55 2,2-dimetil-1-(2-pirrol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona (se obtiene empleando la 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de la 1-(2-bromo-5H-

pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y eliminando el grupo protector SEM aplicando los procedimientos generales descritos en estos ejemplos); M+1 = 269.

Ejemplo 58



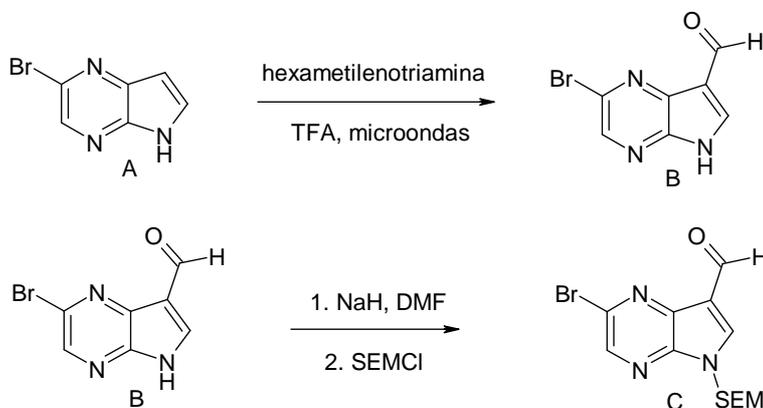
5

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

Se depositan en un vial de microondas 0,032 g (0,075 mmoles) de la 1-[2-(3-amino-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-eto-ximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y después 0,75 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF. Se sella el vial y se coloca en un baño de aceite a 80°C durante dos horas, después se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla con 10 ml de acetato de etilo, se enjuaga (3 x 50 ml de agua), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra en el evaporador rotatorio. Por purificación en una placa de gel de sílice de cromatografía de capa fina preparativa (mezcla 5/95 de MeOH/ CH₂Cl₂) se obtienen 0,014 g (rendimiento = 64 %) de la 1-[2-(3-amino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, M+1 = 295, de p.f. = 239-241°C.

15

Ejemplo 59



(rendimiento global = 22%-33%)

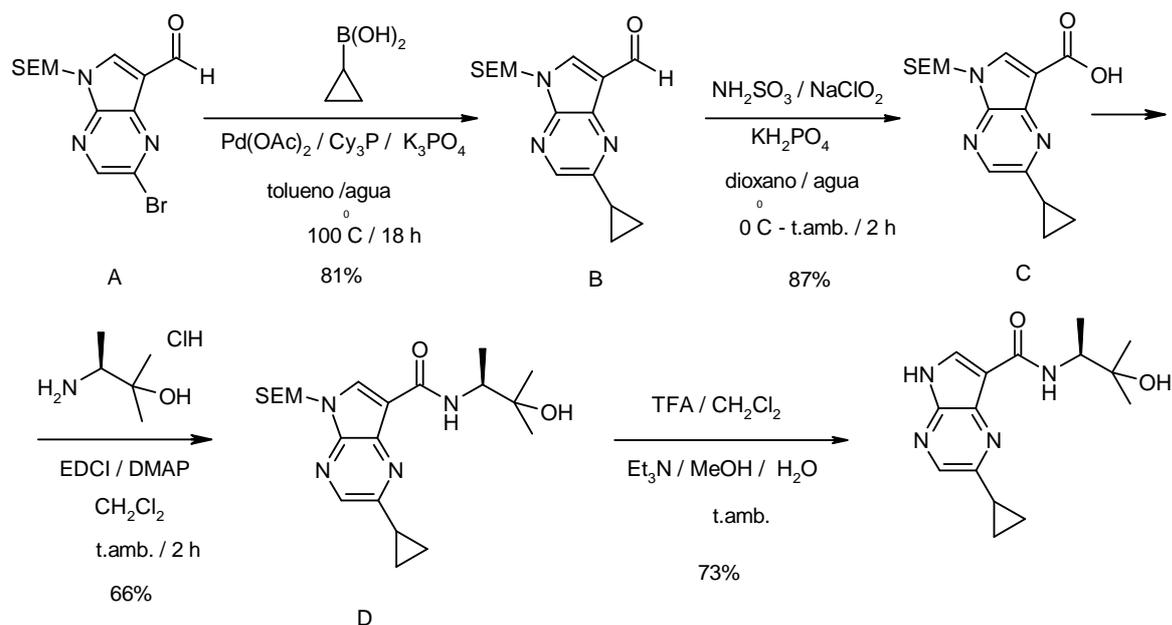
20

Se llenan 5 viales de microondas, cada uno con 1,19 gramos de A, 0,88 gramos de hexametenotriamina (1,05 eq.) y 10 ml de ácido trifluoracético. Se sellan y en un aparato de microondas se calientan a 80°C durante quince minutos. Se reúnen los contenidos de los viales y se concentran en un rotavapor. Se vierten sobre una solución acuosa de carbonato sódico, se agitan y se filtran. Se secan, se cromatografían los 7,74 gramos de material en bruto en una columna de gel de sílice (metanol del 5% al 10% en diclorometano con hidróxido amónico), obteniéndose 4,69 gramos de material B impuro, que se emplea para el paso siguiente.

25

En atmósfera de argón se agita el B en 40 ml de DMF en un baño de hielo. Se le añaden en porciones 1,16 gramos de NaH del 60%, se agitan en frío durante dos horas. Después se añaden por goteo 4,4 ml del cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo. Se agitan durante dos horas, se vierten sobre agua-hielo y se extraen con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, después con salmuera. Se seca con sulfato sódico, se filtra, se concentra y después se concentra con el vacío de una bomba de aceite, obteniéndose 6,84 gramos de producto en bruto. Se cromatografía en una columna de 50 gramos del tipo Supelco Versafash (acetato de etilo del 0% al 40% en hexano), obteniéndose 3,24 gramos (30%) del compuesto C, el aldehído bromado, protegido con SEM.

30



Obtención del compuesto B:

5 Se purga con argón durante 5 minutos una mezcla del A (0,33 g, 0,93 mmoles), ácido ciclopropil-borónico (0,12 g, 1,39 mmoles), triciclohexil-fosfina (0,026 g, 0,09 mmoles), acetato de paladio(II) (0,01 g, 0,046 mmoles) y fosfato potásico tribásico (0,63 g, 2,97 mmoles) en 4 ml de tolueno y 0,5 ml de agua, después se calienta a 100°C durante 18 h. Se enfría la mezcla, se filtra a través de un lecho de SolkaFloc (filtro de celulosa), se lava con EtOAc y se concentra con vacío. Se introduce el aceite residual en lo alto de una columna de gel de sílice y se eluye con EtOAc al 10% en hexano, obteniéndose el producto deseado B en forma de polvo amarillo (0,24 g, rendimiento = 81 %), de p.f. = 98 – 100°C.

Obtención del compuesto C:

15 A una solución del B (0,24 g, 0,75 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le añade a 0°C el ácido sulfámico (0,44 g, 4,54 mmoles) y después se le añade por goteo de una solución de clorito sodio (0,09 g, 0,98 mmoles) y dihidrogenofosfato potásico (1,22 g, 9,0 mmoles) en 6 ml de agua. Una vez finalizada la adición se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se tritura el aceite residual con hexano, obteniéndose el producto deseado C en forma de polvo ligeramente amarillo (0,22 g, rendimiento = 87 %), de p.f. = 92 – 94°C.

Obtención del compuesto D:

25 A una solución del C (0,22 g, 0,65 mmoles) en 10 ml de diclorometano se le añade a t.amb. la sal HCl de la amina (0,11 g, 0,79 mmoles), EDCI (0,15 g, 0,79 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,096 g, 0,79 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Se elimina el disolvente con vacío, se diluye el residuo con EtOAc, se lava con agua, salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se introduce el aceite residual en lo alto de una columna de gel de sílice y se eluye con etanol al 1,5% en diclorometano, obteniéndose el producto deseado D en forma de aceite (0,18 g, 66%).

30 A una solución del D (0,18 g, 0,43 mmoles) en 3,0 ml de diclorometano se le añade en atmósfera de nitrógeno y a t. amb. 1,0 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 4 h. Se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el aceite residual en metanol (10,0 ml) a t.amb. con agitación. Se añade agua (2 ml) y después trietil-amina (2,0 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se elimina el disolvente con vacío, se añade tolueno y se concentra para eliminar el agua, se trata el residuo con EtOAc al 50% en hexano, se filtra el sólido blanco mate formado, se lava con éter y se seca, obteniéndose la ((S)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico en forma de polvo blanco mate (0,091 g, 73%), de p.f. = 272 – 274°C.

40 Información del ensayo de la JAK

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

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

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

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

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

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

- 5 Las condiciones de ensayo aplicadas se describen a continuación:
 tampón de ensayo: tampón de quinasa JAK: 50mM Hepes [pH 7,2], 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1 mg/ml BSA. El ensayo se efectúa en este tampón.
 formato de ensayo: se mide la actividad de las tres quinazas JAK en un ensayo radiactivo de punto final y con cantidades trazas de ATP-P³³. Los ensayos se realizan en placas de polipropileno de 96 hoyos.

Método experimental

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla II

Compuesto	IC ₅₀ h-jak3-sf21-c
I-40	0,04474
I-41	0,03524
I-73	0,01799
I-74	0,02834

Información sobre el ensayo SYK

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

- 50 El ensayo de la quinasa SYK es un ensayo estándar adaptado al formato de placa de 96 hoyos. Este ensayo se realiza en un formato de 96 hoyos para la determinación de la IC₅₀ con 8 muestras que representan 10 diluciones semilog y un volumen de reacción de 40 µl. Este ensayo mide la incorporación de γATP-P³³ radiomarcado a un sustrato peptídico biotinilado en el extremo N, derivado de la secuencia de consenso de fosfoaceptor de origen natural (biotina-11aa DY*E). Los productos fosforilados se detectan después de terminar las reacciones con EDTA y añadir las esferillas recubiertas con estreptavidina. Los resultados representativos se recogen en la anterior tabla II.

- Placas de ensayo: placas filtro MultiScreen 0,65 µm de 96 hoyos (Millipore, no de cat. MADVNOB10)
 esferillas recubiertas con estreptavidina: Streptavidin Sepharose TM, suspensión 5,0 ml, en 50 mM EDTA/diluido con PBS (1:100), (Amersham, nº de cat. 17-5113-01)
 compuestos: 10 mM en sulfóxido de dimetilo 100% (DMSO), conc. final del compuesto: 0,003-100 µM en DMSO
- 5 10%
- enzima: SYK purificada por RPA, constructo truncado de tirosina-quinasa de bazo aa 360-635, solución patrón 1 mg/ml, PM: 31,2 KDa, conc. final = 0,0005 µM.
 péptido 1: péptido biotinilado derivado de una secuencia de consenso aceptor de fósforo de origen natural (biotina-EPEGDYEEVLE), número de producto especial de QCB, solución patrón 20mM, conc. final = 5,0 µM.
- 10 ATP: adenosina-5'-trifosfato 20 mM, (ROCHE, nº de cat. 93202720), concentración final = 20µM
 tampón: HEPES: ácido 2-hidroxiethyl-piperazina-2-etanosulfónico (Sigma, nº de cat. H-3375), concentración final = 50 mM HEPES, de pH 7,5
 BSA: albúmina de suero bovino, fracción V, sin ácidos grasos (Roche Diagnostics GmbH, nº de cat. 9100221) diluido hasta una concentración final de 0,1%
- 15 EDTA: solución patrón de EDTA 500 mM, (GIBCO, nº de cat. 15575-038), concentración final = 0,1 mM
 DTT: 1,4-ditiotreitol (Roche Diagnostics GmbH, nº de cat. 197777), conc. final = 1 mM
 MgCl₂ x 6H₂O: MERCK, nº de cat. 105833.1000, concentración final = 10 mM
 tampón de dilución de ensayo (ADB): 50 mM HEPES, 0,1 mM EGTA, 0,1 mM vanadato Na, 0,1 mM β-glicerofosfato, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0,1% BSA, pH 7,5
- 20 tampón de lavado de las esferillas: 10 g/l PBS (solución salina tamponada con fosfato) con NaCl 2M + 1% de ácido fosfórico.

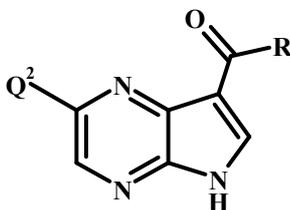
Método experimental

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

$$\% \text{ inhibición} = 100 / (1 + (IC_{50}/\text{conc. inhibidor})^n)$$
- Se calcula la IC₅₀ empleando un ajuste de curva no lineal con el programa informático XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK).
- 45 La presente invención se ha descrito con cierto detalle a título ilustrativo y de ejemplo, para facilitar la claridad y la comprensión. Para los expertos en la materia es obvio que se pueden introducir cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, debe entenderse que la anterior descripción tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no se determinará por tanto con referencia a la descripción anterior, sino que se determinará con referencia a las reivindicaciones anexas siguientes.
- 50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

5 en la que:

R es R¹, R², R³ o R⁴;

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

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

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

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

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

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

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

R² es N(R^{2a})₂;

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

20 cada R^{2b} es con independencia alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilenilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2c};

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

R^{2d} es halógeno, oxo o hidroxilo;

R^{2e} es -N(R^{2g})₂, -C(=O)(R^{2g}), -C(=O)O(R^{2g}), -C(=O)N(R^{2g})₂,

25 -N(R^{2g})C(=O)(R^{2g}), -S(=O)₂(R^{2g}), -S(O)₂N(R^{2g})₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2f};

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

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

R³ es -C(=O)R^{3a};

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

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

R⁴ es -O(R^{4a});

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

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

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

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

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

Q^{2b} es halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, -SCH₃, -S(O)₂CH₃ o -S(=O)CH₃;

40 Q^{2c} es Q^{2d} o Q^{2e};

o dos Q^{2a} forman juntos un sistema de anillo bicíclico, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2b} o Q^{2c};

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

cada Q^{2e} es con independencia H o Q^{2e'};

45 cada Q^{2e'} es con independencia alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2f};

Q^{2f} es Q^{2g} o Q^{2h};

Q^{2g} es halógeno, hidroxilo, ciano, oxo o -C(=O)(Q^{2h});

50 Q^{2h} es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q²ⁱ; y

Q²ⁱ es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

55

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹ es alquilo C₁-C₆, con preferencia tert-butilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es R² y R² es NH(R^{2a}), con preferencia, en el que R^{2a} es R^{2b} como se ha definido en la reivindicación 1.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q² es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a}.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q² es heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2a}.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Q² es piridina.
8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Q^{2a} es Q^{2c} y Q^{2c} es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más Q^{2d}.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q² es cicloalquilo.
10. Un compuesto, de conformidad con la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
- 1-[2-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- isopropilamida del ácido 2-ciclohexil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- isopropilamida del ácido 2-ciclohexil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 1-[2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- [1-(7-isopropilcarbamoil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-piperidin-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo;
- isopropilamida del ácido 2-(3-metilamino-piperidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético;
- 2,2-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
- 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-2'-pirrolidin-1-il-5H-[2,5']bi[pirrolo[2,3-b]pirazinil]-7'-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-dimetil-1-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-(1-ciclopentil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-dimetil-1-[2-(2-tiomorfolin-4-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-piperidin-2-ona;
- 1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrolidin-2-ona;
- 1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-dimetil-1-[2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 2,2-dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 2,2-dimetil-1-(2-piridin-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
- [1-(7-isopropilcarbamoil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-piperidin-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo;
- isopropilamida del ácido 2-(3-metilamino-piperidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético;
- (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico;
- ciclopentilamida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
- (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
- 1-(2-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico;
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-3-carboxílico;
- 1-[2-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclopent-1-enil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 6-[2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ciclopent-1-enil]-piridina-2-carboxilato de etilo;
- 2,2-dimetil-1-[2-(2-fenil-ciclopent-1-enil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 5-[2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ciclopent-1-enil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo;
- cianometil-metil-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
- (1-metil-ciclohexil)-[2-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 1-(2-furan-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- (1-etil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
- {2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 2,2-dimetil-1-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

- 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
1-{2-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(2-tiomorfolin-4-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
5 1-{2-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-{2-[2-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-[2-(2-azepan-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-{2-[2-((S)-3-fluor-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-{2-[2-((R)-3-fluor-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
10 1-{2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(2-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
1-[2-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
(1-metil-ciclohexil)-[2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
15 1-[2-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
(1-etil-propil)-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
{2-[5-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
{2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
(1-metil-ciclohexil)-[2-[2-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
20 {2-[5-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
{2-[5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
1-{2-[2-((1S,5R,6R)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-
1-ona;
(1-metil-ciclohexil)-[2-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
25 dietilamida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
ciclopentil-metil-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
{2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
30 {2-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
cianometil-metil-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
1-{2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-{2-[5-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
35 2,2-dimetil-1-[2-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-[5-(piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
3-dimetilamino-1-[5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carbonil]-azetidina-3-carbonitrilo;
1-{2-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
40 2,2-dimetil-1-[2-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-[4-(piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
(1-metil-ciclohexil)-[2-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
{2-[5-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
1-(2-ciclopent-1-enil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
45 2,2-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-2'-pirrolidin-1-il-5H-[2,5']bi[pirrolo[2,3-b]pirazinil]-7'-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
N-{1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida;
2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
1-[2-(4-acetil-piperazina-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
50 2,2-dimetil-1-(2-morfolin-4-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
1-[2-(5-fluor-indol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-[2-(5-metoxi-indol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-(2-indol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-(2-indazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
55 1-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2-{1-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-3-il}-acetamida;
2,2-dimetil-1-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
60 1-(2-imidazol-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-[2-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
1-[2-(2-etil-imidazol-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-dimetil-1-(2-tiofen-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
65 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

- 2,2-dimetil-1-(2-tiofen-3-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-(2-oxazol-5-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo;
- 5 2,2-dimetil-1-(2-pirazol-1-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(2H-pirazol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-(2-pirrol-1-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-(2-tiazol-5-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
- 10 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 [2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 1-[2-[1-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 15 1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-(2-benzo[b]tiofen-2-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(5-fenil-tiofen-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1H-indol-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(1H-indol-3-il)-5-metil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 20 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(5-fenil-1H-pirrol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-[1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 25 1-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(1-etil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-(2-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 30 1-[2-[1-(3-hidroxi-2-hidroxi-metil-propil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-[1-(3-hidroxi-2-hidroxi-metil-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(6-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-[1-(2-amino-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 35 2,2-dimetil-1-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 (1-metil-ciclohexil)-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 1-[2-(1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 40 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2,2-dimetil-1-[2-[1-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-(2-[1-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 45 (1-metil-ciclohexil)-[2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 2,2-dimetil-1-(2-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 (1-metil-ciclopentil)-[2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 1-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 50 (1-etil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 {2-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 ((S)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 (2-amino-2-metil-propil)-amida del ácido 4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-tiofeno-2-
- 55 carboxílico;
 {2-[5-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-tiofen-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
 (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 tert-butilamida del ácido 2-ciclopropil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
 2-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo; y
- 60 (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-tiofen-2-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico.

11. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.