

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 908**

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: **09715292 .0**
96 Fecha de presentación: **16.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2245033**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

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

30 Prioridad:
25.02.2008 US 31035 P
22.01.2009 US 205729 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

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

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

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 2 372 908 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la pirrolopirazina quinasa

5 La presente invención está relacionada con el uso de nuevos derivados de pirrolopirazina que son inhibidores de JAK JAK y SYK y que inhiben de forma selectiva a JAK3 y son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

10 La proteína quinasa constituyen una de las familias más grandes de enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización diferentes al añadir grupos fosfato a las proteínas; particularmente las tirosina quinasa fosforilan proteínas en la porción alcohol de los residuos tirosina. La familia de las tirosina quinasa incluye miembros que controlan el crecimiento celular, migración, y diferenciación. Se ha visto implicada una actividad quinasa anormal en una serie de enfermedades humanas incluyendo cáncer, y enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Ya que la proteína quinasa están entre los reguladores clave de la señalización celular proporcionan los medios para modular la función celular con inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad quinasa y de este modo son buenas dianas para el diseño de fármacos. Además del tratamiento de enfermedades mediadas por quinasa, también son útiles los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad quinasa para la investigación de los procesos de señalización celular e identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

20 WO 01/47922 A y WO 03/000688 A describen azaindoles que inhiben las proteína quinasa.

25 Las JAK (Quinasa JAnus) son una familia de proteína tirosina quinasa citoplasmáticas que incluye JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las JAK está preferiblemente asociada con la porción intracitoplásmica de un receptor concreto de citoquina (Annu. Rev. Immunol. 16 (1998), pp. 293–322). Las JAK se activan tras la unión de ligando e inician la señalización al fosforilar los receptores de citoquina que, per se, carecen de actividad quinasa intrínseca. Esta fosforilación crea sitios de unión en los receptores para otras moléculas conocidas como proteínas STAT (transductores e señales y activadores de la transcripción) y las JAK fosforiladas unen varias proteínas STAT. Las proteínas STAT, o STAT, son proteínas de unión al DNA activadas mediante la fosforilación de residuos tirosina, y funcionan ambas como moléculas de señalización y factores de transcripción y en última instancia se unen a secuencias de DNA específicas presentes en los promotores de genes respondedores a citoquinas (Leonard et al., (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105:877-888).

35 La señalización JAK/STAT está implicada en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anormales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes como el rechazo de trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias sólidas y hematológicas como leucemia y linfomas.

40 Así, las JAK y las STAT son componentes de múltiples rutas de transducción de señales potencialmente entrelazadas (Oncogene 19 (2000), pp. 5662–5679), que indica la dificultad de localizar específicamente un elemento de la ruta JAK–STAT sin interferir con otras rutas de transducción de señales.

45 Las quinasa JAK, que incluye JAK3, se expresan en abundancia en las células leucémicas primarias de niños con leucemia linfoblástica aguda, que es la forma más común de cáncer infantil, y hay estudios que correlacionan la activación de STAT en ciertas células con señales que regulan la apoptosis (Demoulin et al., (1996), Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlander et al., (1997), Blood. 89:4146-52; Kaneko et al., (1997), Clin. Exp. Immun. 109:185-193; y Nakamura et al., (1996), J. Biol. Chem. 271: 19483-8). También se conocen por ser importantes en la diferenciación, función y supervivencia de los linfocitos. JAK3 en particular juega un papel esencial en la función de linfocitos, macrófagos, y mastocitos. Dada la importancia de esta quinasa JAK, los compuestos que modulan la ruta JAK, que incluye aquellas selectivas de JAK3, pueden ser útiles para tratar enfermedades o condiciones en la que están involucradas la función de linfocitos, macrófagos o mastocitos (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). Las enfermedades en las que la localización de la ruta JAK o la modulación de las quinasa JAK, particularmente JAK3, están contempladas por ser terapéuticamente útiles incluye, leucemia, linfoma, rechazo de trasplante (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes de páncreas, aplicaciones de trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad de injerto-versus-huésped), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, diabetes), e inflamación (por ejemplo, asma, reacciones alérgicas). Las enfermedades que pueden beneficiarse de la inhibición de JAK3 se discuten en mayor detalle más adelante.

60 No obstante, en contraste con la relativamente expresión ubicua de JAK1, JAK2 y Tyk2, JAK3 presenta una expresión más restringida y regulada. Mientras que algunas JAK (JAK1, JAK2, Tyk2) se utilizan en una serie de receptores de citoquina, JAK3 se utiliza solamente por citoquinas que contienen una γc en su receptor. JAK3, por lo tanto, juega un papel en la señalización de citoquinas para citoquinas cuyo receptor ha mostrado hasta la fecha utilizar la cadena gamma común; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21. JAK1 interacciona con, entre otros, los receptores de las citoquinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 y IL-21, mientras que JAK2 interacciona con, entre otros, los receptores de IL-9 y TNF-alfa. Tras la unión e ciertas citoquinas a sus receptores (por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21), sucede la oligomerización del receptor, resultando en las colas citoplásmicas asociadas a las quinasa JAK transportadas en las cercanías y que facilita la trans-fosforilación de los residuos tirosina en la quinasa JAK. Esta trans-fosforilación resulta en la activación de la quinasa JAK.

Los estudios en animales sugieren que JAK3 no sólo juega un papel crítico en la maduración de los linfocitos B y T, sino que JAK3 es necesaria de forma constitutiva para mantener la función de los linfocitos T. La modulación de la actividad inmunitaria a través de este nuevo mecanismo puede ser útil en el tratamiento de trastornos proliferativos de linfocitos T como el rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes.

En particular, JAK3 está implicada en una serie de procesos biológicos. Por ejemplo, la proliferación y supervivencia de mastocitos murinos inducidos por IL-4 y IL-9 ha demostrado ser dependiente de la señalización de la cadena gamma y JAK3 (Suzuki et al., (2000), *Blood* 96:2172-2180). JAK3 también juega un papel crucial en las respuestas de desgranulación de mastocitos mediado por el receptor de IgE (Malaviya et al., (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:807-813), y la inhibición de la quinasa JAK3 se ha visto que previene las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, que incluye anafilaxis (Malaviya et al., (1999), *J. Biol. Chem.* 274:27028-27038). La inhibición de JAK3 también resulta en la inmunosupresión del rechazo de aloinjertos (Kirken, (2001), *Transpl. Proc.* 33:3268-3270). Las quinasas JAK3 también están implicadas en el mecanismo involucrado en los estadios tempranos y tardíos de la artritis reumatoide (Muller-Ladner et al., (2000), *J. Immunol.* 164:3894-3901); la esclerosis lateral familiar amiotrófica (Trieu et al., (2000), *Biochem Biophys. Res. Commun.* 267:22-25); leucemia (Sudbeck et al., (1999), *Clin. Cancer Res.* 5:1569-1582); micosis fungoides, una forma de linfoma de linfocitos T (Nielsen et al., (1997), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:6764-6769); y crecimiento celular anormal (Yu et al., (1997), *J. Immunol.* 159:5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), *Immunity* 10:105-115).

Los inhibidores JAK3 son una terapia útil como agentes inmunosupresores para los trasplantes de órganos, xenotrasplantes, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos de tiroides autoinmunes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras indicaciones en que la inmunosupresión es deseable.

La expresión no hematopoyética de JAK3 se ha descrito, aunque el significado funcional de esta, aún debe aclararse (*J. Immunol.* 168 (2002), pp. 2475–2482). Ya que los trasplantes de médula ósea para SCID son curativos (*Blood* 103 (2004), pp. 2009–2018), parece que improbable que JAK3 posea funciones esenciales no redundantes en otros tejidos u órganos. Así, al contrario que con otras dianas de fármacos inmunosupresores, la distribución restringida de JAK3 es atractiva. Los agentes que actúan sobre dianas moleculares con expresión limitada al sistema inmunitario conducirá a una proporción de eficacia: toxicidad óptima. JAK3 como diana, por lo tanto, y en teoría ofrece una inmunosupresión necesaria (es decir, sobre células que participan activamente en las respuestas inmunitarias) sin resultar en efectos fuera de estas poblaciones celulares. Aunque las respuestas inmunitarias defectivas se han descrito en varias cepas STAT^{-/-} (*J. Investig. Med.* 44 (1996), pp. 304–311;

Curr. Opin. Cell Biol. 9 (1997), pp. 233–239), la distribución ubicua de las STAT y el hecho que aquellas moléculas carecen de actividad enzimática que pueda ser una diana de moléculas pequeñas inhibitoras contribuye a su no selección como dianas clave para la inmunosupresión.

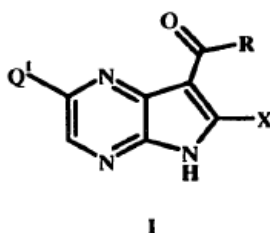
SYK (Tirosina Quinasa de bazo) es una tirosina quinasa no receptora que es esencial para la activación de linfocitos B a través de la señalización BCR. SYK se activa tras unirse a BCR fosforilado y así inicia los eventos de señalización tempranos tras la activación de BCR. Los ratones deficientes en SYK presentan un bloqueo temprano en el desarrollo de linfocitos B (Cheng et al. *Nature* 378: 303, 1995; Turner et al. *Nature* 378:298, 1995). Por lo tanto la inhibición de la actividad enzimática de SYK en las células se propone como un tratamiento para enfermedades autoinmunes a través de sus efectos sobre la producción de autoanticuerpos.

Además del papel de SYK en la señalización de BCR y en la activación de linfocitos B, también juega un papel clave en la desgranulación de mastocitos mediada por FcεRI y la activación de eosinófilos. Así, SYK está implicado en trastornos alérgicos que incluye asma (revisado en Wong et al. *Expert Opin Investig Drugs* 13:743, 2004). SYK se une a la cadena gamma fosforilada de FcεRI mediante sus dominios SH2 y es esencial para la señalización corriente abajo (Taylor et al. *Mol. Cell. Biol.* 15:4149, 1995). Los mastocitos deficientes en SYK presentan una desgranulación y secreción de citoquinas y ácido araquidónico defectuosa, (Costello et al. *Oncogene* 13: 2595, 1996). Esto también se ha visto para los agentes farmacológicos que inhiben la actividad SYK en mastocitos (Yamamoto et al. *J Pharmacol Exp Ther* 306:1174, 2003). El tratamiento con oligonucleótidos antisentido de SYK inhibe la infiltración inducida por antígeno de eosinófilos y neutrófilos en un modelo animal de asma (Stenton et al. *J Immunol* 169:1028, 2002). Los eosinófilos deficientes en SYK también muestran una activación defectuosa en la respuesta a la estimulación de FcεR (Lach-Trifilieff et al. *Blood* 96:2506, 2000). Por lo tanto, las moléculas pequeñas inhibitoras de SYK serán útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias inducidas por alergia lo que incluye el asma.

En vista que las numerosas enfermedades contempladas de beneficiarse de un tratamiento que involucra la modulación de las rutas JAK y/o SYK es inmediatamente aparente los nuevos compuestos que modulan las rutas de JAK y/o SYK y los métodos de utilización de estos compuestos proporcionarán un beneficio terapéutico sustancial a una amplia variedad de pacientes. Se proporcionan aquí nuevos compuestos para utilizar en el tratamiento de enfermedades cuyas dianas son las rutas JAK y/o SYK o la inhibición de las quinasas JAK o SYK, particularmente JAK3, y son terapéuticamente útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Los nuevos derivados de pirrolopirazina proporcionados aquí inhiben selectivamente JAK3 y son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de la invención modulan las rutas JAK y/o SYK y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, en los que los compuestos preferibles selectivamente inhiben JAK3. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden inhibir JAK3 y SYK, en los que los compuestos preferibles son selectivos para JAK3 de las quinazinas JAK y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Además, los compuestos de la invención pueden inhibir a JAK3 y JAK2, en los que los compuestos preferibles son selectivos para JAK3 de las quinazinas JAK, y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. De forma similar, los compuestos de la invención pueden inhibir JAK3 y JAK1, en la que los compuestos preferibles son selectivos para JAK3 de las quinazinas JAK, y son nuevos derivados de pirrolopirazina útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I



- 15
- R es R¹, R², R³, o R⁴;
- R¹ es alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o cicloalquil alquileo, sustituido opcionalmente por uno o más R^{1a};
- 20 R^{1a} es R^{1b} o R^{1c};
- cada R^{1b} es independientemente halógeno, oxo, hidroxilo, o -CN;
- 25 cada R^{1c} es independientemente -C(=O)O(R^{1f}), -C(=O)(R^{1e}), -C(=O)CH₂(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}), -N(R^{1f})S(O)₂(R^{1f}), -S(=O)(R^{1f}), alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, amino, amido, haloalquilo C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi sustituido opcionalmente por uno o más R^{1d};
- 30 cada R^{1d} es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, C1-6 hidroxialquilo, amino, amido, ciano, o haloalquilo C1-6;
- cada R^{1e} es independientemente H, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, -CN, haloalquilo C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- 35 cada R^{1f} es independientemente H, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, alqueno C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- R₂ es N(R^{2a})₂;
- 40 cada R^{2a} es independientemente H o R^{2b};
- cada R^{2b} es independientemente alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquil alquileo, sustituido opcionalmente por uno o más R^{2c};
- 45 R^{2c} es R^{2d} o R^{2e};
- cada R^{2d} es independientemente halógeno, oxo, o hidroxilo;
- 50 cada R^{2e} es independientemente -N(R^{2g})₂, -C(=O)(R^{2g}), C(=O)O(R^{2g}), -C(=C)N(R^{2g})₂, -N(R_{2g})C(=O)(R^{2g}), -S(=O)₂(R^{2g}), -S(O)₂N(R^{2g})₂, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, haloalquilo C1-6, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente por uno o más R^{2f};
- 55 cada R^{2f} es independientemente H, halógeno, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, haloalquilo C1-6;

cada R^{2g} es independientemente H, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, haloalquilo C1-6, o fenilo;

R₃ es -C(=O)R^{3a};

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

cada R^{3b} es independientemente H o alquilo C1-6;

R₄ es -O(R^{4a});

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

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

15 cada R^{4c} es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo-C1-6, haloalquilo C1-6, o alcoxi C1-6;

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

20 cada Q^{1a} es independientemente Q^{1b} o Q^{1c};

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

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

25 cada Q^{1d} es independientemente pirro, -S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)N(Q^{1e})₂, -S(=O)(Q^{1e}), -N(Q^{1e})S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)(Q^{1e}), -C(=O)O(Q^{1e}), -N(Q^{1e})₂, -N(Q^{1e})C(=O)(Q^{1e}), -N(Q^{1e})C(=O)O(Q^{1e}), -Si(Q^{1e})₃, o -N(Q^{1e})C(=O)N(Q^{1e})₂;

cada Q^{1e} es independientemente H o Q^{1e};

30 cada Q^{1e} es independientemente alquilo-C1-6, amino, alqueno C1-6, fenilo, bencilo, haloalquilo C1-6, tioalquilo C1-6, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquil alqueno, o heteroarilo, sustituido opcionalmente por uno o más Q^{1f};

35 cada Q^{1f} es independientemente Q^{1g} o Q^{1h};

cada Q^{1g} es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, -(C(Q^{1h})₂)_mS(O)₂(Q^{1h}), -(C(Q^{1h})₂)_mN(Q^{1h})(C(Q^{1h})₂)_mS(O)₂(Q^{1h}), -(C(Q^{1h})₂)_mN(Q^{1h})₂, -(C(Q^{1h})₂)_mC(=O)(Q^{1h}), o -N(Q^{1h})C(=O)(Q^{1h});

40 cada m es independientemente 0, 1, o 2;

cada Q^{1h} es independientemente Q¹ⁱ o Q^{1j};

cada Q¹ⁱ es independientemente H o hidroxilo;

45 cada Q^{1j} es independientemente alquilo-C1-6, haloalquilo C1-6, alcoxi-C1-6, tioalquilo C1-6, ciano, amino, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, sustituido opcionalmente por uno o más Q^{1k};

50 cada Q^{1k} es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo- C1-6, haloalquilo C1-6, hidroxialquilo C1-6, amino, tioalquilo C1-6, alcoxi- C1-6, o ciano;

X es H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En una variación de la realización anterior, X es H.

En una variación de la realización anterior, R es R₁ como se ha definido en este documento.

60 En una variación de la realización anterior, R₁ es alquilo C1-6.

En una variación de la realización anterior, R₁ es alquilo C1-6 sustituido opcionalmente por uno o más R_{1a} como se ha definido en este documento.

65 En una variación de la realización anterior, R₁ es *terc*-butilo.

En otra variación de la realización anterior, R1 es *terc*-butilo, Q1a es Q1c, Q1c es Q1e, Q1e es Q1e, y Q1e es pirrolidina.

En otra variación de la realización anterior, R1 es -CHC(CH₃)₃.

5 En otra variación de la realización anterior, R1 es *iso*-butilo.

En otra variación de la realización anterior, R1 es *iso*-propilo.

En una realización del compuesto de Fórmula I, R1 es cicloalquilo.

10 En una realización del compuesto de Fórmula I, R1 es heterocicloalquilo.

En una realización del compuesto de Fórmula I, R1 es bencilo.

15 En una realización del compuesto de Fórmula I, R1 es fenilo.

En una realización del compuesto de Fórmula I, R es R2 como se ha definido en este documento.

20 En una realización del compuesto de Fórmula I, R es R2 y R2 es NH(R2a), en el que R2a es como se ha definido en este documento.

En una variación de la realización anterior, R2a es R2b como se ha definido en este documento.

En una variación de la realización anterior, R2b es alquilo C1-6.

25 En una variación de la realización anterior, R2b es *iso*-propilo.

En una realización del compuesto de Fórmula I, R1b es heterocicloalquilo.

30 En una realización del compuesto de Fórmula I, R2b es cicloalquilo.

En una realización del compuesto de Fórmula I, R2b es heterocicloalquil alquileno.

En una variación de la realización anterior, R2b es pirrolidina.

35 En una variación de la realización anterior, R2b es pirrolidinil metileno.

En una variación de la realización anterior, Q1a es Q1c como se ha definido en este documento.

40 En otra variación de la realización anterior, Q1a es Q1c, Q1c es Q1e, Q1e es Q1e, y Q1e es heterocicloalquilo.

En aún otra variación de la realización anterior, Q es Q1, Q1a es Q1c, Q1c es Q1e, Q1e es Q1e, Q1e es pirrolidina.

45 En aún otra variación de la realización anterior, Q es Q1, Q1a es Q1c, Q1c es Q1d, Q1d es -O(Q1e), Q1e es Q1e, y Q1e es alquilo C1-6.

En aún otra variación de la realización anterior, Q es Q1, Q1a es Q1c, Q1c es Q1d, Q1d es -O(Q1e), Q1e es Q1e, Q1e es metilo.

50 En una realización del compuesto de Fórmula I, Q1a es Q1b como se ha definido en este documento.

En una variación de la realización anterior, Q1b es halógeno.

En otra variación de la realización anterior, Q1b es hidroxilo.

55 En una realización del compuesto de Fórmula I, Q1a es Q1c como se ha definido en este documento.

En una variación de la realización anterior, Q1c es Q1a, Q1d es -O(Q1e), Q1e es Q1e, y Q1e es alquilo-C1-6, sustituido opcionalmente por uno o más Q1f como se ha definido en este documento.

60 En una variación de la realización anterior, Q1e es metilo sustituido opcionalmente por uno o más Q1f como se ha definido en este documento.

En otra variación de la realización anterior, Q1f es Q1h y Q1h es heterocicloalquilo.

65 En una variación de la realización anterior, Q1h es morfolina.

En una realización del compuesto de Fórmula I, Q_{1a} es Q_{1c}, Q_{1c} es Q_{1e}, Q_{1e} es Q_{1e}, y Q_{1e} es heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

5 En una variación de la realización anterior, Q_{1e} es pirrolidina, sustituida opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

En otra variación de la realización anterior, Q_{1e} es piperazina, sustituida opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

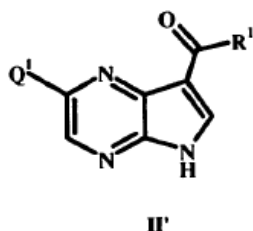
10 En aún otra variación de la realización anterior, Q_{1e} es piperidina, sustituida opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

15 En aún otra variación de la realización anterior, Q_{1e} es morfolina, sustituida opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

En aún otra variación de la realización anterior, Q_{1e} es pirrolidinona, sustituida opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

20 En una realización del compuesto de Fórmula I, Q_{1a} es Q_{1c}, Q_{1c} es Q_{1d}, Q_{1d} es -C(=O)(Q_{1e}), Q_{1e} es Q_{1e}, y Q_{1e} es heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

En ciertas realizaciones de fórmula I, los compuestos de interés son más específicamente de fórmula II'



25 en el que:

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

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

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

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

40 cada R^{1d} es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, amido, ciano, o haloalquilo C₁₋₆;

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

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

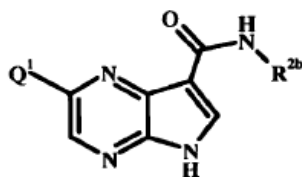
y Q¹ es como se ha definido en este documento;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones de fórmula II', R₁ es alquilo-C₁₋₆, preferiblemente terc-butilo, sustituido opcionalmente por uno o más R_{1a} como se ha definido en este documento.

55 En ciertas realizaciones de fórmula II', R₁ es cicloalquilo, sustituido opcionalmente por uno o más R_{1a} como se ha definido en este documento.

En ciertas realizaciones de fórmula I, los compuestos de interés are more específicamente de fórmula III:



III

5 en el que R_{2b} es independientemente alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquil alquileno, sustituido opcionalmente por uno o más R_{2c};

R_{2c} es R_{2d} o R_{2e};

10 cada R_{2d} es independientemente halógeno, oxo, o hidroxí;

cada R_{2e} es independientemente -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)₂ N(R_{2g})₂, arilo C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente por uno o más R_{2f};

15 cada R_{2f} es independientemente H, halógeno, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆;

cada R_{2g} es independientemente H, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o fenilo; y

20 Q₁ es como se ha definido en este documento;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En ciertas realizaciones de fórmula III, R_{2b} es alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno o más R_{2c} como se ha definido en este documento.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R_{2b} es alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno o más R_{2d} como se ha definido en este documento. Preferiblemente R_{2d} es hidroxí.

30 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II, II' o III, Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1a} como se ha definido en este documento.

35 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II, II' o III, Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente e independientemente por uno o más alquilo-C₁₋₆, amino, alquenilo C₂₋₆, fenilo, bencilo, haloalquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil alquileno, o heteroarilo, sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

40 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II, II' o III, Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II, II' o III, Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más heterocicloalquilo sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

45 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II, II' o III, Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más pirrolidina, piperazina, piperidina, morfolina o pirrolidinona, que está sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

50 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II, II' o III, Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1e}, -O(Q_{1e}) o -C(=O)(Q_{1e}), que está sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

55 En ciertas realizaciones de fórmula III, R_{2b} es alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno o más R_{2c} como se ha definido en este documento y Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1a} como se ha definido en este documento.

En ciertas realizaciones de fórmula II', R₁ es alquilo-C₁₋₆, preferiblemente terc-butilo, sustituido opcionalmente por

uno o más R_{1a} como se ha definido en este documento y Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1a} como se ha definido en este documento.

5 En ciertas realizaciones de fórmula III, R_{2b} es alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno o más R_{2c} como se ha definido en este documento y Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1a} como se ha definido en este documento.

10 En ciertas realizaciones de fórmula II', R₁ es alquilo-C₁₋₆, preferiblemente terc-butilo, sustituido opcionalmente por uno o más R_{1a} como se ha definido en este documento y Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más alquilo inferior sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

15 En ciertas realizaciones de fórmula II', R₁ es alquilo-C₁₋₆, preferiblemente terc-butilo, sustituido opcionalmente por uno o más R_{1a} como se ha definido en este documento y Q₁ es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más heterocicloalquilo sustituido opcionalmente por uno o más Q_{1f} como se ha definido en este documento.

En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune que comprende la administración a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

20 En una variación del método anterior, el método anterior comprende además administrar un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes, o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

25 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar una condición inflamatoria que comprende la administración a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I, en el que R es R₁.

30 En un aspecto, la solicitud describe un método para inhibir un trastorno proliferativo de linfocitos T que comprende la administración a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

35 En un aspecto, la solicitud describe un método para inhibir un trastorno proliferativo de linfocitos T que comprende la administración a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I, en el que R es R₂.

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

40 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar un trastorno proliferativo de linfocitos B que comprende la administración a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

45 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar un trastorno inmunitario que incluye lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo I, complicaciones por trasplantes de órganos, xenotrasplantes, diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes de la tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, y leucemia, que comprende la administración a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

50 En un aspecto, la solicitud describe un método para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, que incluye rechazo agudo de aloinjertos o xenoinjertos y rechazo crónico de aloinjertos o xenoinjertos, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, que comprende la administración a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

55 En un aspecto, la solicitud describe un método para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, que incluye rechazo agudo de aloinjertos o xenoinjertos y rechazo crónico de aloinjertos o xenoinjertos, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, que comprende la administración a un paciente que lo necesita del compuesto de Fórmula I.

60 En un aspecto, la solicitud describe un método para inhibir la actividad JAK3 que comprende administrar el compuesto de fórmula I, en el que el compuesto presenta una CI₅₀ de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de la actividad JAK3.

En una variación del método anterior, el compuesto presenta una CI₅₀ de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de la actividad JAK3.

65 En una variación del método anterior, el compuesto presenta una CI₅₀ de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de la actividad JAK3.

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

- 5 En una variación del método anterior, el compuesto presenta una CI_{50} de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de la actividad SYK.

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

- 10 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar una condición inflamatoria que comprende coadministrar a un paciente que lo necesita un compuesto antiinflamatorio en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

- 15 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar una condición inflamatoria que comprende coadministrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto de fórmula I.

- 20 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar un trastorno inmunitario que comprende coadministrar a un paciente que lo necesita un compuesto inmunosupresor en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de con el compuesto de Fórmula I.

- 25 En un aspecto, la solicitud describe un método para tratar un trastorno inmunitario que comprende coadministrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto inmunosupresor en combinación con el compuesto de Fórmula I.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, mezclada con al menos un transportador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 30 En una variación, la composición farmacéutica anterior comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

- 35 En un aspecto, la solicitud proporciona un uso del compuesto de Fórmula I, II, II' o III en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

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

- 40 En un aspecto, la solicitud proporciona un uso del compuesto de Fórmula I, II, II' o III, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmune.

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

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

- 50 Descripción detallada de la invención

La frase "una" entidad tal como se utiliza aquí, se refiere a una o más de estas entidades; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "uno"), "uno o más", y "al menos uno" pueden utilizarse aquí de forma intercambiable.

- 55 La frase "tal como se ha definido aquí anteriormente" se refiere a la definición más amplia para cada grupo como se proporciona en el Resumen de la Invención o la reivindicación más amplia. En el resto de realizaciones proporcionadas más adelante, los sustituyentes presentes en cada realización que no están definidos de forma explícita mantienen la definición más amplia proporcionada en el Resumen de la Invención.

- 60 Tal como se utiliza en esta especificación, cuando en una frase de transición o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "que comprende" deben interpretarse en el sentido más abierto. Es decir, los términos deben interpretarse sinónimamente con las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos los pasos indicados, pero puede también incluir pasos adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las
- 65

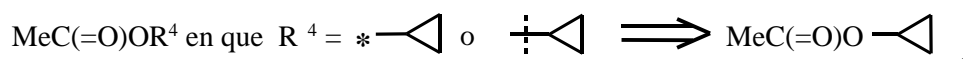
características descritas o componentes, pero puede también incluir características o componentes adicionales.

Tal como se utiliza aquí, a menos que se indica de otra manera de forma específica, la palabra "o" se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "uno de/o".

5 El término "independientemente" se utiliza aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier ejemplo sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable con la misma definición o una definición diferente dentro del mismo compuesto. Así, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

10 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R, R', o Q) aparece más de una vez en cualquier porción o fórmula representando y describiendo compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten sólo si dichos compuestos resultan en compuestos estables.

15 Los símbolos "*" al final de un enlace o "-----" dibujado a través de un enlace, se refiere al punto de unión de un grupo funcional u otra porción química del resto de la molécula de la que es parte. Así, por ejemplo:



20 Un enlace dibujado en un sistema de anillo (en lugar de estar conectado a un vértice distinto) indica que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

25 El término "opcional" u "opcionalmente" tal como se utiliza aquí indica que un evento o circunstancia acabado de describir puede ocurrir pero no de forma necesaria, y que la descripción incluye ejemplos en los que el evento o circunstancia ocurre y ejemplos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que la porción opcionalmente sustituida puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

30 La frase "juntos para formar un sistema de anillo bicíclico" tal como se utiliza aquí indica una unión para formar un sistema de anillo bicíclico, en el que cada anillo puede estar formado por hasta 4-7 átomos de carbono o de 4-7 carbonos y heteroátomos, y puede estar saturado o no.

35 El término "alrededor" se utiliza aquí para indicar aproximadamente, en la región de, más o menos, o alrededor de. Cuando el término "alrededor" se utiliza junto a un rango numérico, modifica ese rango extendiendo sus límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "alrededor" se utiliza aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en una varianza del 20%.

40 Las definiciones descritas aquí pueden anexarse para formar combinaciones químicamente relevantes, como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" "cicloalquilalquilo" y similares. Cuando el término "alquilo" se utiliza como sufijo tras otro término, como en el caso de "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, siendo sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo denominado de forma específica. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo, y así incluye bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxi-propilo y así sucesivamente. De acuerdo con esto, tal como se usa aquí, el término "hidroxialquilo" se utiliza para definir un subgrupo de grupos heteroalquilo definidos más adelante. El término -(ar)alquilo se refiere tanto a un grupo alquilo no sustituido como a un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere tanto a un grupo arilo como a un grupo heteroarilo.

50 Los compuestos de fórmula I pueden presentar tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración entre dos átomos de un átomo de hidrógeno covalentemente unido. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual normalmente produce una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las características químicas dentro de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos alifáticos y cetonas, como el acetaldehído, predomina la forma ceto mientras que; en los fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen 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 últimos dos son particularmente comunes en los anillos heteroarilo y heterocíclicos y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

60 Los términos técnicos y científicos utilizados aquí poseen el significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención, a no ser que se defina de otra manera. Se hace aquí referencia a

diferentes metodologías y materiales conocidos por los expertos en la materia. Los trabajos de referencia estándar que fijan los principios generales de la farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001). Cualquier material y/o método adecuado conocido por un experto puede ser utilizado para llevar a cabo la presente invención. No obstante, se describen los materiales y métodos preferibles. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos se obtienen a partir de fuentes comerciales, a menos que se notifique de otra manera.

El término "acilo" tal como se utiliza aquí indica un grupo de fórmula $-C(=O)R$ en el que R es hidrógeno o alquilo inferior como se ha definido en este documento. El término "alquilcarbonilo" tal como se utiliza aquí indica un grupo de fórmula $C(=O)R$ en el que R es alquilo como se ha definido en este documento. El término acilo C_{1-6} se refiere a un grupo $-C(=O)R$ que contiene 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo" tal como se utiliza aquí indica un grupo de fórmula $C(=O)R$ en el que R es un grupo arilo; el término "benzoilo" tal como se utiliza aquí indica un grupo "arilcarbonilo" en el que R es fenilo.

El término "alquilo" tal como se utiliza aquí indica un residuo hidrocarburo monovalente saturado de cadena sencilla o ramificada, que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un residuo hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. "Alquilo C_{1-10} " tal como se utiliza aquí se refiere a un alquilo compuesto de 1 a 10 carbonos. Ejemplos de grupos alquilo incluye, pero no se limita a, grupos alquilo inferior que incluye metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo.

Quando el término "alquilo" se utiliza como un sufijo seguido de otro término, como en "fenilalquilo," o "hidroxialquilo," esto pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, estando sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo específicamente denominado. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un radical $R'R''-$, en el que R' es un radical fenilo, y R'' es un radical alquilenos tal como se ha definido aquí entendiéndose que el punto de unión de la porción fenilalquilo estará en el radical alquilenos. Ejemplos de radicales arilalquilo incluye, pero no se limitan a, bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo", "arilo alquilo", o "aralquilo" se interpretan de forma similar excepto que R' es un radical arilo. Los términos "heteroaril alquilo" o "heteroarilalquilo" se interpretan de forma similar excepto que R' es opcionalmente un radical arilo o un heteroarilo.

El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí indica un grupo alquilo de cadena sencilla o ramificada como se ha definido anteriormente en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno. El término "haloalquilo inferior" indica un residuo hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno. Son ejemplos 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "alquilenos" tal como se utiliza aquí indica un radical hidrocarburo lineal saturado divalente de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $(CH_2)_n$) o un radical hidrocarburo ramificado saturado divalente de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $-CHMe-o-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a no ser que se indique de otra manera. Excepto en el caso de metileno, las valencias abiertas de un grupo alquilenos no estén unidas al mismo átomo. Ejemplos de radicales alquilenos incluye, pero no se limita a, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "alcoxi" tal como se utiliza aquí significa un grupo $-O-$ alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *t*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo sus isómeros. "Alcoxi inferior" tal como se utiliza aquí indica un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" tal como se ha definido previamente. "Alcoxi C_{1-10} " tal como se utiliza aquí se refiere a un $-O-$ alquilo en el que el alquilo es C_{1-10} .

El término "hidroxialquilo" tal como se utiliza aquí denota un radical alquilo como se ha definido aquí en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono está reemplazados por grupos hidroxilo.

El término "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí indica un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C_{3-7} " tal como se utiliza aquí se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "halógeno" o "halo" tal como se utiliza aquí indica flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" tal como se utiliza aquí indica un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 18 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos de N, O, o S, siendo el resto de átomos en el anillo carbono, con el entendimiento que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. Los anillos heteroarilo, bien conocidos por los expertos en la materia, presentan menos carácter aromático que sus homólogos de carbono. Así, para todos los propósitos de la invención, un grupo heteroarilo necesita sólo algún grado de carácter aromático. Ejemplos de

porciones heteroarilo incluye heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 átomos en el anillo y 1 a 3 heteroátomos incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina que pueden opcionalmente estar sustituidos con uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, tialquilo, halo, haloalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Ejemplos de porciones bicíclicas incluye, pero no se limita a, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol y bencisotiazol.

El término "heterocicloalquilo", "heterociclilo" o "heterociclo" tal como se utiliza aquí denota un radical monovalente, saturado, cíclico, que consta de uno o más anillos, preferiblemente de uno a dos anillos o tres anillos, de tres a ocho átomos por anillo, incorporando uno o más átomos de carbono en el anillo y uno o más heteroátomos en el anillo (escogidos entre N, O o S(=O)₀₋₂), en el que el punto de unión puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, y que puede opcionalmente estar independientemente sustituido con uno o más, preferiblemente uno o dos o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, tialquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique de otra manera. Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo y imidazolinilo.

La frase "rechazo de órganos" incluye rechazo agudo de aloinjertos o xenoinjertos y rechazo crónico de aloinjertos o xenoinjertos, en el sentido de trasplantes vascularizados o no vascularizados, (por ejemplo médula ósea, células de islotes pancreáticos).

Las abreviaturas utilizadas comúnmente incluyen: acetil (Ac), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósfera (Atm), 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN o BBN), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*tert*-butilo o anhídrido de boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), Número de Registro de Resúmenes Químicos (CASRN), benciloxycarbonilo (CBZ o Z), diimidazol de carbonilo (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'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), acetamida de N,N-dimetilo (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), (difenilfosfino)etano (dppe), (difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2*H*-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidrobenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO₂- (mesil o EM), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (em), éter de *t*-butil metilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (ta o TA), trimetilsilanil-etoximetilo (SEM), *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), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía en capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional incluyendo los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*-), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*terc*-) y *neo* tienen su significado usual cuando se usan con una fracción alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

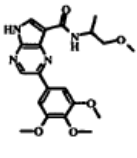
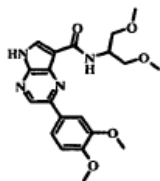
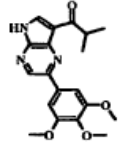
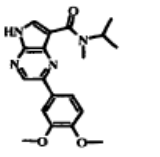
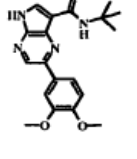
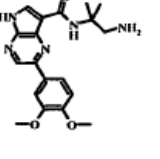
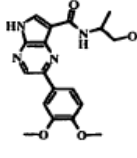
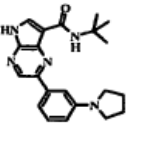
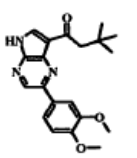
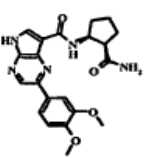
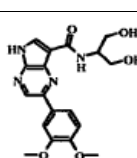
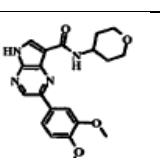
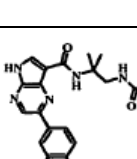
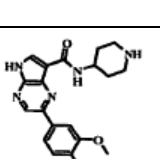
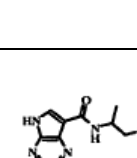
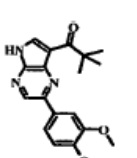
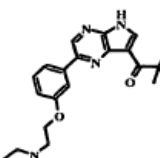
Compuestos y preparación

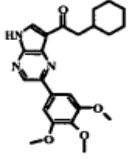
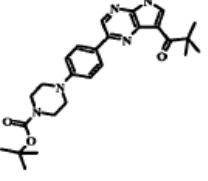
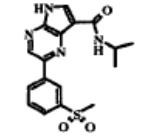
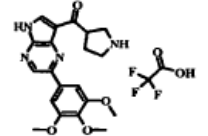
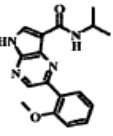
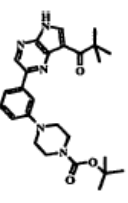
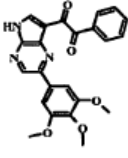
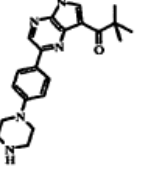
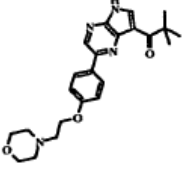
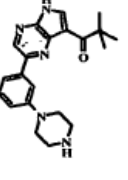
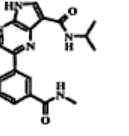
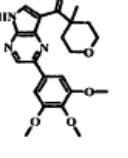
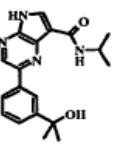
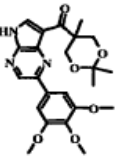
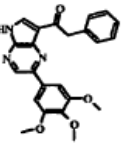
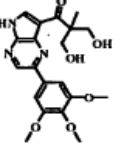
En la siguiente Tabla I se proporcionan ejemplos de compuestos representativos dentro del alcance de la presente invención. Estos ejemplos y las preparaciones que siguen, se proporcionan para permitir a los expertos en la materia entender más claramente y poner en práctica la presente invención. No deben considerarse limitantes del alcance de la invención, sino tan sólo ilustrativos y representativos de la misma.

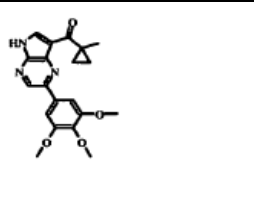
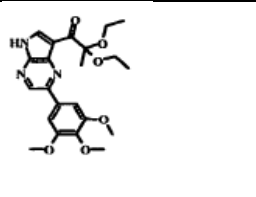
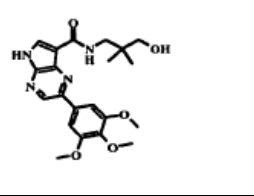
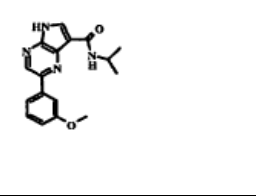
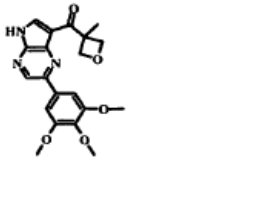
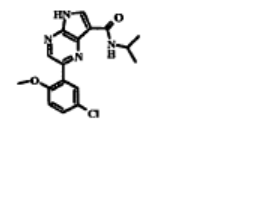
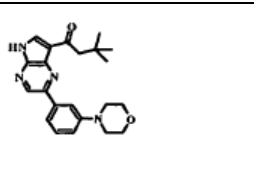
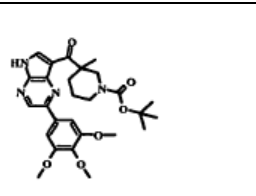
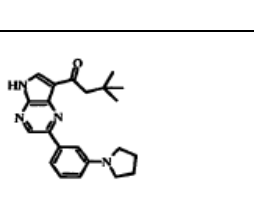
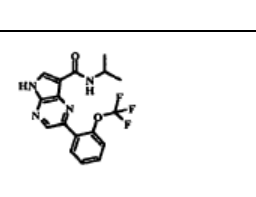
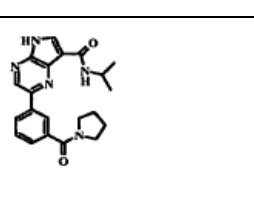
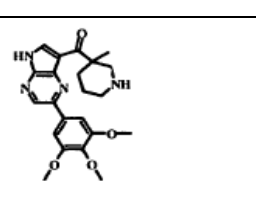
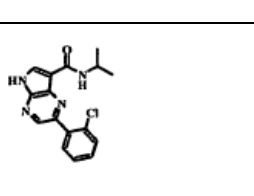
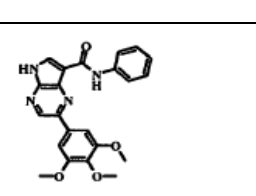
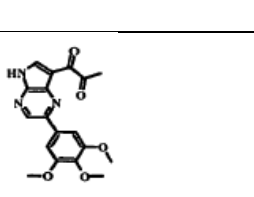
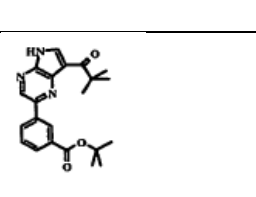
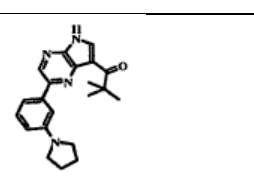
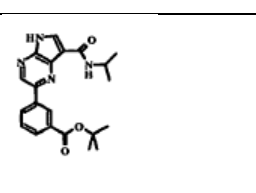
En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud está basada en AUTONOMTM v. 4,0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si existe una discrepancia entre una estructura mostrada y un nombre dado a una estructura, la estructura mostrada tendrá mayor peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o subrayadas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse que abarca todos sus estereoisómeros.

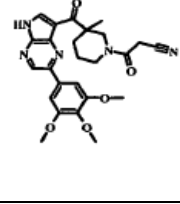
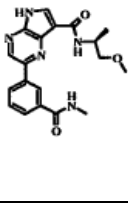
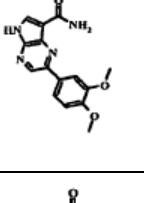
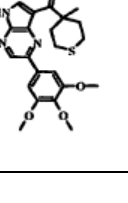
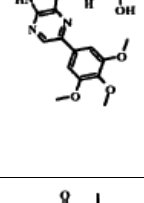
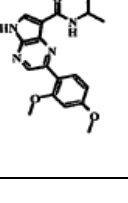
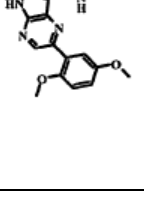
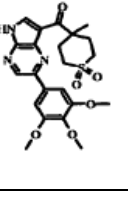
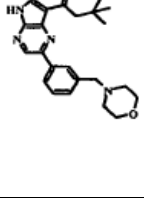
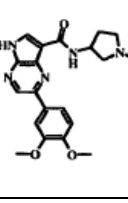
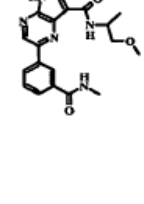
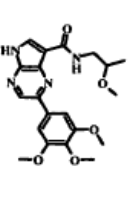
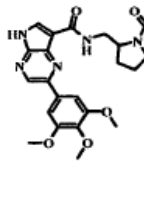
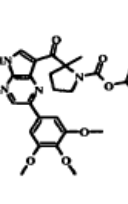
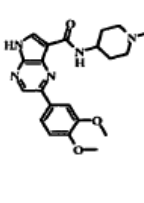
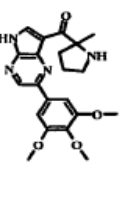
La TABLA I describe ejemplos de compuestos de acuerdo con la Fórmula I.

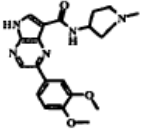
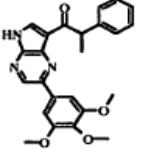
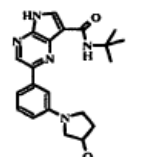
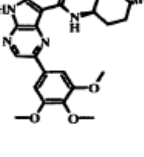
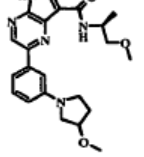
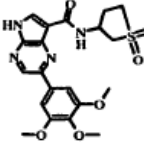
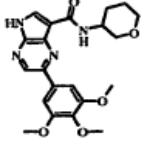
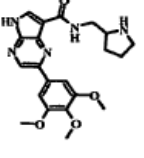
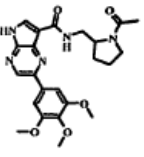
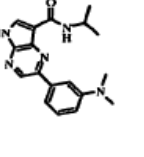
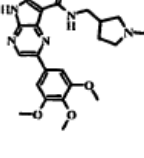
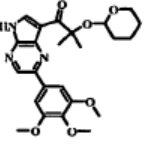
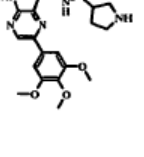
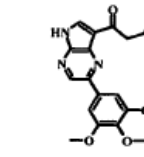
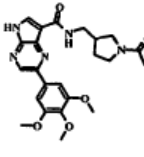
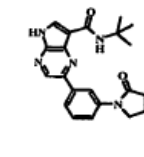
Comp.	Nombre sistemático	Estructura	Comp.	Nombre sistemático	Estructura
I-1	Fenil-[2-(2,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metadona		I-6	3-Metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona	
I-2	3-Metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona		I-7	4-[7-(3-Metil-butiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida	
I-3	1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona		I-8	3-[7-(3-Metil-butiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-1-il]-benzamida	
I-4	1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-metilbutan-1-ona		I-9	N-Metil-3-[7-(3-metilbutiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida	
I-5	1-[2-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-metil-bután-1-ona		I-10	isopropilamida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-11	1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-4-metilpentan-1-ona		I-17	isopropilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-12	2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-18	(tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-13	N,N-Dimetil-3-[7-(3-metilbutiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida		I-19	pirrolidin-3-ilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico:	
I-14	3-Metil-1-(2-fenil-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il)-butan-1-ona		I-20	ciclobutilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	

I-15	2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico del ácido (2-metoxi-1-metiletil)-amida		I-21	(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-16	2-Metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]piraxin-7-il]-propan-1-ona		I-22	2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico isopropilmetil-amida del ácido	
I-23	terc-butilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-29	(2-amino-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico:	
I-24	(2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-30	tercbutilamida del ácido 2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-25	1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona		I-31	((1S,2R)-2-carbamoilciclopentil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-26	(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-32	(tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-27	(2-[[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-amino]-2-metilpropil)-carbarnato de terc-butilo		I-33	piperidin-4-ilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-28	2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico del ácido (2-hidroxi-1-metiletil)-amida				
I-35	1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-41	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2-morfolin-4-iletio)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	

I-36	2-Ciclohexil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona		I-42	4-{4-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	
I-37	isopropilamida del ácido 2-(3-Metanosulfonilfenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-43	Pirrolidin-3-il-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona: compuesto con ácido trifluoroacético	
I-38	isopropilamida del ácido 2-(2-metoxifenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-44	4-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	
I-39	1-Fenil-2-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etano-1,2-diona		I-45	2,2-Dimetil-1-[2-(4-piperazin-1-il-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-40	2,2-Dimetil-1-[2-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-46	2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-47	isopropilamida del ácido 2-(3-metilcarbamoilfenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-53	(4-Metil-tetrahidropiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-48	isopropilamida del ácido 2-[3-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-54	[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(2,2,5-trimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanona	
I-49	2-Fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona		I-55	3-Hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	

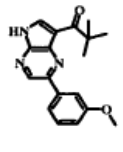
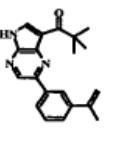
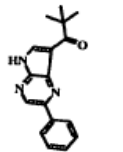
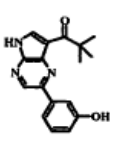
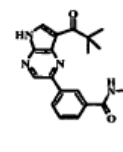
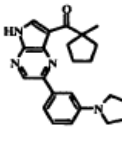
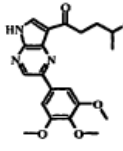
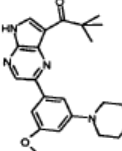
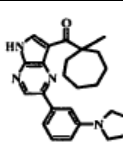
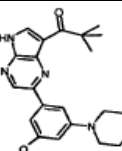
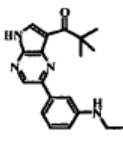
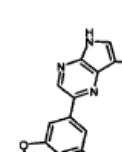
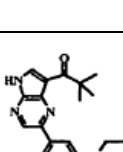
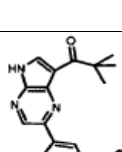
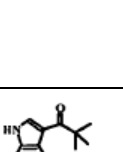
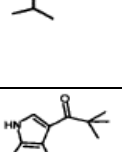
I-50	(1-Metil-ciclopropil)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-56	2,2-Dietoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-51	(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-57	isopropilamida del ácido 2-(3-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-53	(3-Metil-oxetan-3-il)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-58	isopropilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-59	3,3-Dimetil-1-[2-(3-morfolin-4-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona		I-65	3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]piraxino-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	
I-60	3,3-Dimetil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona		I-66	isopropilamida del ácido 2-(2-trifluorometoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-61	isopropilamida del ácido 2-[3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-67	(3-Metil-piperidin-3-il)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-62	isopropilamida del ácido 2-(2-Clorofenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-68	fenilamida del ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-63	1-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propano-1,2-diona		I-69	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoato de terc-butilo	
I-64	2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-70	3-(7-Isopropilcarbamoil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-benzoato de terc-butilo	

I-71	3-{3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidin-1-il}-3-oxopropionitrilo		I-77	((S)-2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 2-(3-metilcarbamoilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-72	amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-78	(4-Metil-tetrahidrotiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-73	(2-hidroxi-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-79	isopropilamida del ácido 2-(2,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-74	isopropilamida del ácido 2-(2,5-dimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-80	(4-Metil-1,1-dioxohexahidro-1λ6-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-75	3,3-Dimetil-1-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona		I-81	(1-acetilpirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-76	(2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 2-(3-metilcarbamoilfenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-82	(2-metoxipropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-83	2-({[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-amino}-metil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		I-89	2-Metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	
I-84	(1-acetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-90	(2-Metil-pirrolidin-2-il)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	

I-85	(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-91	2-Fenil-1-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-86	terc-butilamida del ácido 2-[3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-92	(4-hidroxiciclohexil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-87	((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-93	2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico del ácido (1,1-dioxotetrahydro-1λ ⁶ -tiefen-3-il)-amida	
I-88	(tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-94	(pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-95	(1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-101	isopropilamida del ácido 2-(3-dimetilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-96	3-([2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-amino)-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		I-102	2-Metil-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-97	(pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-103	3,3-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona	
I-98	(1-acetil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-104	terc-butilamida del ácido 2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	

I-99	1-[2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-105	(1-etilcarbamoil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-100	H2-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-106	(piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-107	(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-113	1-[2-Metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidin-1-il]-etanona	
I-108	isobutil-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-114	2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona	
I-109	(2-metanosulfoniletil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-115	2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirazol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-110	(2-sulfamoil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-116	isopropilamida del ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-111	(2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-117	(1-Metilciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-112	(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-118	3,3,3-Trifluoro-2-metil-2-influorometil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	

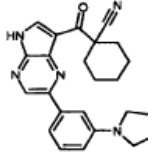
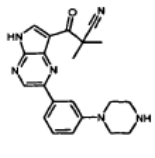
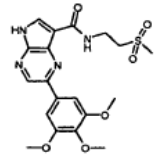
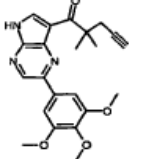
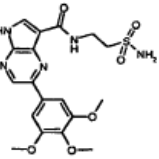
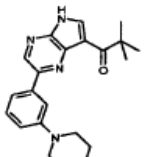
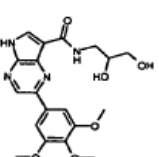
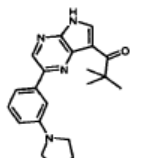
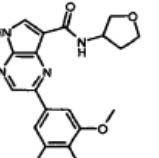
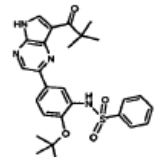
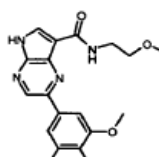
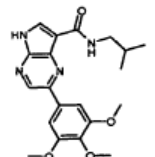
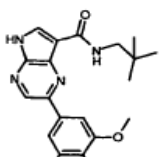
I-119	1-[2-(3-Fluoro-fenil)-5H-pirrolo [1,3-b]pirazin-7-il]-1,1-dimetilpropan-1-ona		I-125	1-[2-(3-dimetilaminofenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-120	(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-126	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2Hpirazol-3-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-121	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-127	(3-metoxipropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-122	(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-128	1-[2-(4-Metoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-123	(2-metoxi-2-metilpropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-129	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	
I-124	2,2-Dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-130	1-[2-(3-Metoximetilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-131	(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-137	2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-il-fenil)-5Hpirrolo[2,3,b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-132	1-[2-(4-Metoximetilfenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-138	2,2-Dimetil-1-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-133	1-[2-(2-Metoxifenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-139	ácido 3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico	

I-134	1-[2-(3-Metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-140	1-[2-(3-Isopropenilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-135	2,2-Dimetil-1-(2-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona		I-141	1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-136	N-Ciclopentil-3-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida		I-142	(1-Metil-cicloptentil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-143	4-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona		I-149	1-[2-[3-Metoxi-5-(1-oxo-1λ ⁴ -tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-144	(1-Metil-cicloheptil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-150	1-[2-[3-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-5-metoxi-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-145	1-[2-(3-Etilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-151	1-[2-(3-Metoximetoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-146	1-[2-(3-Dietilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-152	1-[2-(3-Isopropoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-147	1-[2-(3-Amino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-153	1-[2-(3-Etoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	

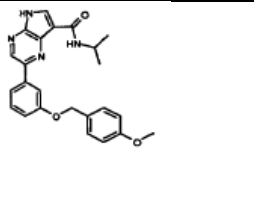
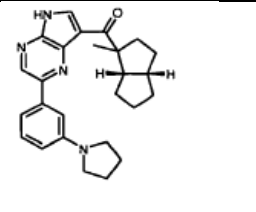
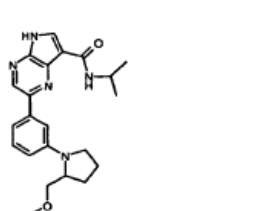
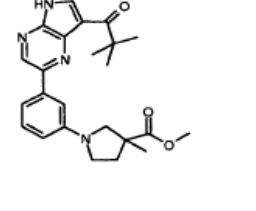
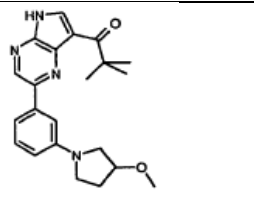
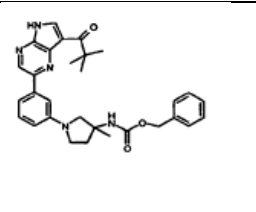
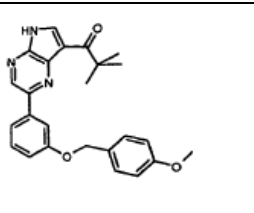
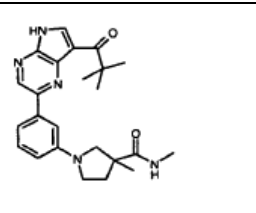
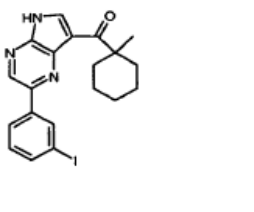
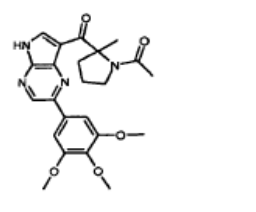
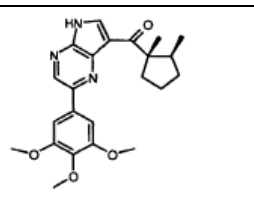
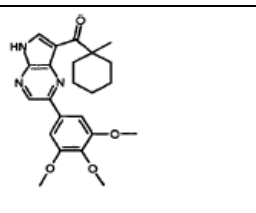
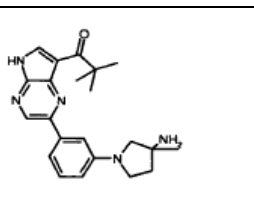
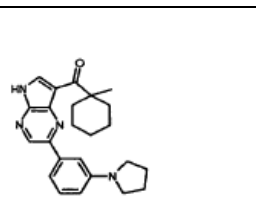
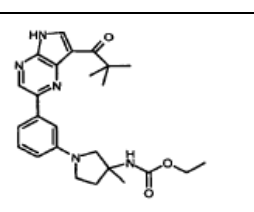
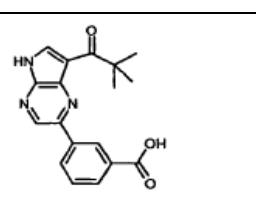
I-148	1-[2-(3-Metoxi-5-tiomorfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-154	1-[2-(3-Hidroxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[3,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-155	[2-(3-Metoxi-5-tiomorfolin-4-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metilciclohexil)-metanona		I-161	1-[2-[3-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-5-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,3-dimetil-propan-1-ona	
I-156	{2-[3-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-5-metoxi-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metilciclohexil)-metanona		I-162	1-[2-[3-(2-Metanosulfoniletoxi)-5-pirrolidin-1-ilfenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-157	{2-[3-Metoxi-5-(1-oxo-1λ ⁴ -tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona		I-163	1-[2-[3-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-5-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-158	1-[2-[3-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-164	1-[2-[3-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-159	1-[2-[3-(1-Metanosulfonilpropoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-165	1-[2-[3-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-5-(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletoxi)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-160	1-[2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-166	1-[2-[3-(1-Dimetilaminoetoxi)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	

I-167	1-{2-[3-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-173	2,2-Dimetil-1-{2-[4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propano-1-ona	
I-168	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(2-tia-7-azaspiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-174	4-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b] pirazin-2-il]-fenil}-1,5-dimetil-piperazin-2-ona	
I-169	1-{2-[3-(2,2-Dioxo-2λ ⁶ -tia-7-azaspiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-175	[2-(3-Ciclopentilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metilciclohexil)-metanona	
I-170	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(2-oxo-2λ ⁴ -tia-7-aza-spiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-176	{2-[3-(Ciclopentilmetilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metilciclohexil)-metanona	
I-171	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-177	1-{2-(3-Ciclopentilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-172	1-{2-[3-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-178	1-{2-[3-(2-Hidroxiciclopentilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-179	3-Metil-4-{3-[7-(1-metilciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-piperazin-2-ona		I-185	1-{2-(3-Isopropilaminofenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-180	1-(2-[3-[4-(2-Hidroxiacetil)-piperazin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-186	1-{2-[3-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	

I-181	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-fenil]-5-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-187	1-{2-[4-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-182	2,3-Dimetil-1-{3-[3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-188	1-(2-{3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-183	1-(2-{4-[4-(2-Hidroxiacetil)-piperazin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-189	1-(2-{3-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-184	1-(2-{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-190	1-(2-{3-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-191	3-(4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-piperazin-1-il}-3-oxopropionitrilo		I-197	1-(2-{3-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-192	2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo		I-198	2,2-Dimetil-1-(2-[3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona	
I-193	2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo		I-199	N-Alil-N-{2,2-dimetil-3-oxo-3-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propil}-bencenosulfonamida	
I-194	2,2-Dimetil-3-fenil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-200	2,2-Dimetil-3-fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	

I-195	1-[2-(3-Pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclohexanocarbonitrilo				
I-196	2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo				
			I-209	(2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol-2,3-b]piraxino-7-carboxílico	
I-204	2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-in-1-ona		I-210	(2-sulfamoiletil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-205	2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-211	(2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-206	2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-212	(tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-207	2-{2-Bencenosulfonil-amino-4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-2-il]-fenoxi}-2-metil-propionato de etilo		I-213	(2-metoxietil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-208	isobutil-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-214	(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carboxílico	

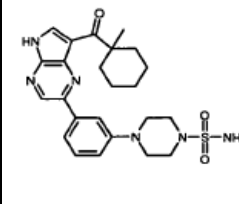
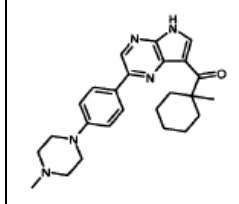
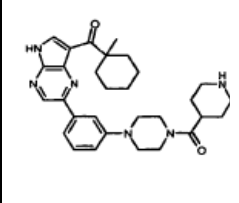
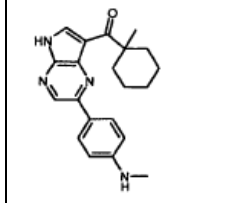
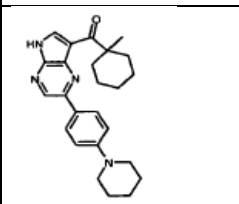
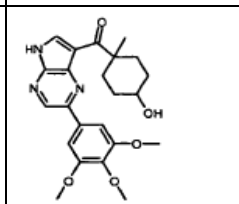
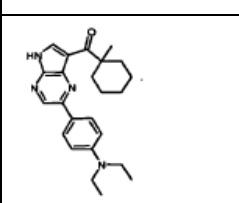
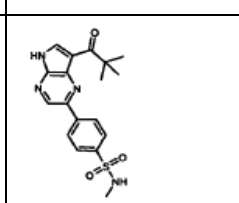
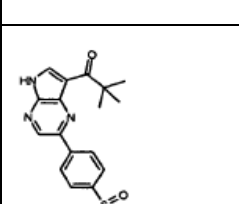
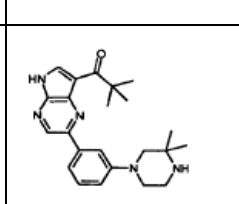
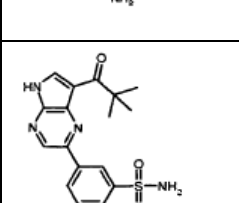
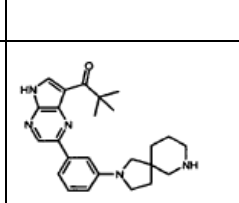
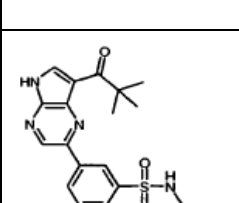
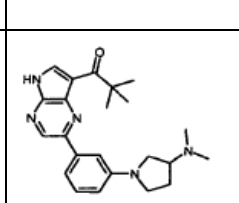
I-215	(2-metoxi-2-metilpropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-221	1-[3-(3-Metoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-216	(3-metoxi-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-222	2,2-Dimetil-1-[2-(4-metilsulfanil-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-217	1-[2-(4-Metoxi-fenil)-5H-pirrolo (2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-223	1-[2-(4-Metanosulfinil-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-218	1-[2-(2-Metoxi-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-224	1-[2-[3-(3-Metanosulfonilpirroli din-1-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-219	1-[2-(3-Metoxi-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-225	1-[2-[3-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-220	1-[2-(4-Metoxi-3-pirrolidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-226	1-[2-[3-(3-Metoxi-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-227	(4-Metil-piperidin-4-il)-{2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-233	1-[2-(3-yodo-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-228	isopropilamida del ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-234	1-[2-[3-(3-Etilaminopirrolidin-1-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona	

I-229	isopropilamida del ácido 2-[3-(4-Metoxibenciloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-235	((3aS,6aS)-1-Metiloctahidropentalen-1-il)-[2-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-230	isopropilamida del ácido 2-[3-(2-Metoximetilpirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-236	1-[3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-3-metilpirrolidina-3-carboxilato de metilo	
I-231	1-[2-[3-(3-Metoxipirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-237	(1-[3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-fenil]-3-metilpirrolidin-3-il)-carbamato de bencilo	
I-232	1-[2-[3-(4-Metoxibenciloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-238	metilamida del ácido 1-[3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-3-metilpirrolidina-3-carboxílico	
I-139	[2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metilciclohexil)-metanona		I-245	1-[2-Metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidin-1-il]-etanona	
I-240	((1S,2S)-1,2-Dimetilciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-246	(1-Metilciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-241	1-[2-[3-(3-Amino-3-metilpirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-247	(1-Metil-ciclohexil)-[3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-242	(1-[3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-3-metilpirrolidin-3-il)-carbamato de etilo		I-248	ácido 3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico	

I-243	(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-4,4-dimetil-pirrolidin-3-il)-carbamato de etilo		I-249	(1-Metil-ciclopentil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-244	3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclopentanona		I-250	4-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona	
I-251	(1-Metil-cicloheptil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-257	1-[2-(3-Isopropoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-252	2-Metoxi-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-258	2,2-Dimetil-1-[2-(3-propoxi-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-253	2-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona		I-259	Adamantan-1-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-254	1-[2-(3-Benciloxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-260	3-Metoxi-2,2 dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-255	1-[2-(3-Etoxi-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-261	1-[2-(3-Etil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	

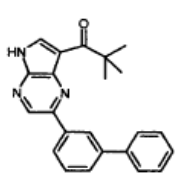
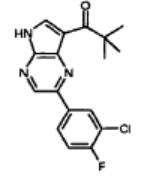
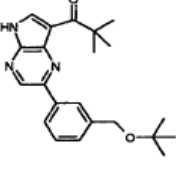
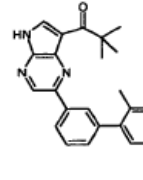
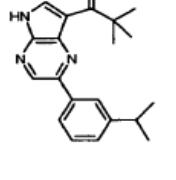
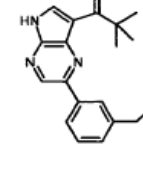
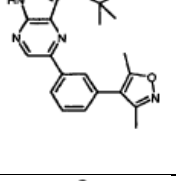
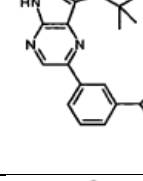
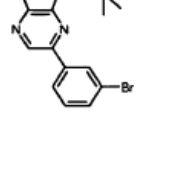
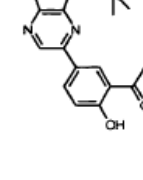
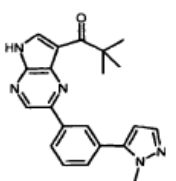
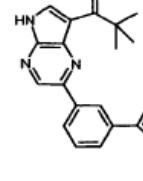
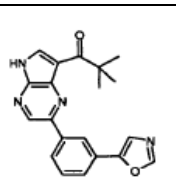
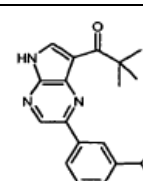
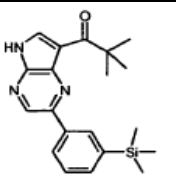
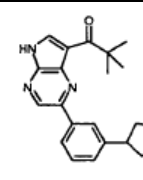
I-256	1-[2-(3-Isobutoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-262	1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-263	1-[2-[3-(3-Hidroxi-propil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-269	(1-Metilciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-264	1-[2-(3-Aminometil-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-270	(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-265	1-[2-[3-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-271	4-[3-[7-(1-Metilciclohexanocar-bonil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	
I-266	3-Hidroxi-2,2-dimetil-1-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-272	(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-267	2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-273	(1-Metil-ciclopentil)-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-268	ácido 4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-1-il]-benzoico		I-274	1-[2-(2-Fluoro-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-275	1-(4-[3-[7-(1-Metilciclohexanocar-bonil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-piperazin-1-il)-etanona		I-281	1-(4-[4-[7-(1-Metilciclohexanocar-bonil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-piperazin-1-il)-etanona	

I-276	(1-Metil-ciclohexil)- {2-[3-(5-metil- [1,3,4]oxadiazol-2- il)-fenil]-5H- pirrolo[2,3-b] pirazin-7-il]- metanona		I-282	1-[2-(2-Hidroxi-fenil)- 5Hpirrolo[2,3- b]pirazin-7-il]-2,2- dimetil-propan-1-ona	
I-277	{2-[3-(3-Hidroxi- propil)-fenil]-5H- pirrolo[2,3-b]pirazin- 7-il)-(1-metil- ciclohexil)- metanona		I-283	(4-Hidroxi-1- metilciclohexil)-[2- (3,4,5-trimetoxi- fenil)-5Hpirrolo[2,3, b]pirazin-7-il]- metanona	
I-278	4-{4-[7-(1-Metil- ciclohexanocarbonil)5H-pirrolo[2,3- b]pirazin-2-il]-fenil}- piperazina-1- carboxilato de terc- butilo		I-284	[2-(4-Dimetilamino- fenil)-5H-pirrolo[2,3- b]pirazin-7-il)-(1- metilciclohexil)- metanona	
I-279	[2-(3-Metoxi-fenil)- 5H-pirrolo [2,3- b]pirazin-7-il)-(1- metilciclohexil)- metanona		I-285	3-(4-{3-[7-(1- Metilciclohexanocarb onil)-5Hpirrolo[2,3- b]pirazin-2-il]-fenil}- piperazin-1-il)-3-oxo- propionitrilo	
I-280	(1-Metil-ciclohexil)- [2-(4-piperazin-1-il- fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]- metanona		I-286	ácido 4-(4-{3-[7-(1- Metilciclohexanocarb onil)-5Hpirrolo[2,3- b]pirazin-2-il]-fenil}- piperazina-1- carbonil)-piperidina- 1-carboxílico	
I-287	4-{3-[7-(1-Metil- ciclohexanocarbonil)5H-pirrolo[2,3- b]pirazin-2-il]-fenil}- piperazina-1-sulfonil carbamato de terc- butilo		I-293	(1,3- Dimetilciclohexil)-[2- (3,4,5-trimetoxi- fenil)-5Hpirrolo[2,3- b]pirazin-7-il]- metanona	
I-288	{2-[3-(4- Metanosulfonil- piperazin-1-il)-fenil]- 5H-pirrolo[2,3-b] pirazin-7-il)-(1- metilciclohexil)- metanona		I-294	(1-Metil-ciclohexil)- [2-(4-morfolin-4-il- fenil)-5Hpirrolo[2,3- b]pirazin-7-il]- metanona	

I-289	amida del ácido 4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-sulfónico		I-295	(1-Metil-ciclohexil)-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona	
I-290	(1-Metil-ciclohexil)-(2-{3-[4-(piperidina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona		I-296	[2-(4-Metilamino-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclohexil)-metanona	
I-291	(1-Metil-ciclohexil)-[2-(4-piperidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-297	(4-Hidroxi-1-metilciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-292	[2-(4-Dietilamino-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona		I-298	4-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-4H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metilbencenosulfonamida	
I-299	4-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida		I-305	1-[2-[3-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-300	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida		I-306	1-[2-[3-(2,7-Diazaspiro[4,5]dec-2-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-301	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-bencenosulfonamida		I-307	1-[2-[3-(3-Dimetilaminopirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	

I-302	1-{2-[3-(2,8-Diazaspiro[4,5]dec-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-308	1-{2-[3-(2-Hidroxi-2-metilpropilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-303	1-{2-[3-(2,7-Diazaspiro[4,4]non-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-309	1-{2-[3-(4-Aminopiperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-304	1-{2-[3-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-310	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona	
I-311	1-{2-[3-(4-Acetil-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-317	(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-312	1-{2-[3-(3-Aminoazetidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-318	2,2-Dimetil-1-(2-phenyl)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona	
I-313	1-{2-[3-(3-Cloro-2-hidroxi-propilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-319	2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-en-1-ona	
I-314	1-{2-[3-(2,2-Dimetilpropilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-320	2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona	

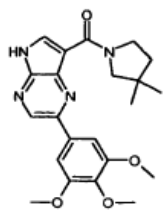
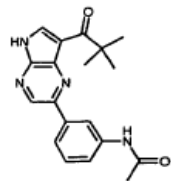
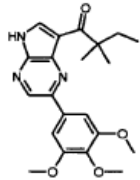
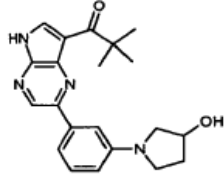
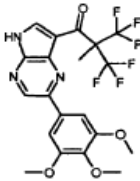
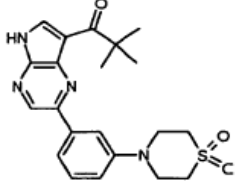
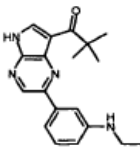
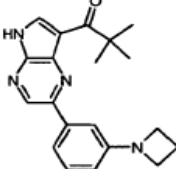
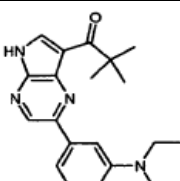
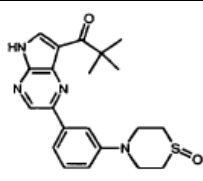
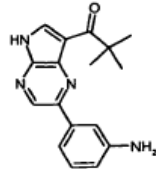
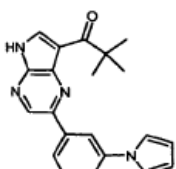
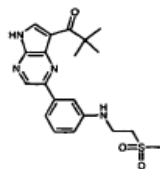
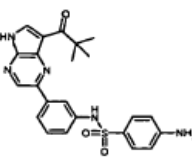
I-315	(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-321	2,2-Dimetil-1-morfolin-4-il-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona	
I-316	1-[2-(3-Fluoro-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-322	4,4-Dimetil-5-oxo-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentanonitrilo	
I-323	5,5-Dimetil-6-oxo-6-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-hexanonitrilo		I-329	1-[2-(4-Metoximetilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-324	2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirazol-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-330	N-Ciclopentil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida	
I-325	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-331	ácido 3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico	
I-326	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-332	1-[2-(3-Isopropenil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-327	3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-benzamida		I-333	1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-328	1-[2-(3-Metoximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-334	1-[2-(3-terc-Butil-5-metilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	

I-335	1-(2-Bifenil-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-341	1-[2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-336	1-[2-(3-terc-Butoximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-342	2,2-Dimetil-1-[2-(3'-metilbifenil-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
1-337	1-[2-(3-Isopropil-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		1-343	1-[2-(3-Hidroximetilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-338	1-{2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-344	1-[2-(3-Ciclopent-1-enilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-339	1-[2-(3-Bromo-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-345	1-[2-(3-Acetil-4-hidroxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
1-340	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2-metil-2Hpirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-346	1-[2-[3-(3H-Imidazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-347	2,2-Dimetil-1-[2-(3-oxazol-5-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-353	2,2-Dimetil-1-[2-(3-tiofen-2-il-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-348	2,2-Dimetil-1-[2-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-354	1-[2-(3-Ciclopentil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	

I-349	3-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-oxo-propionitrilo		I-355	1-(2-Bifenil-4-il-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-350	1-[2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-356	1-[2-(3-Imidazol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-351	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(5-trifluorometil-2Hpirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-357	2,2-Dimetil-1-{2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona	
I-352	1-[2-(3-Ciclohex-1-enil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-358	2,2-Dimetil-1-[2-(4-trimetilsilanil-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-359	1-[2-(4-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-365	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-etilbenzamida	
I-360	1-{2-[4-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-366	1-{2-[3-((R)-3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-361	2,2-dimetil-1-{2-[4-(2-metil-2Hpirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-367	1-{2-[3-((S)-3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	

I-362	1-{2-[4-(3H-Imidazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-368	(1-Metil-ciclohexil)-{2-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il}-metanona	
I-363	2,2-Dimetil-1-{2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-369	2,2-Dimetil-1-[3-[3-(1Hpirazol-4-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-364	1-{2-[3-(3,3-Dimetil-Pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-370	1-{2-[3-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-371	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-377	1-{2-[3-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-372	1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona		I-378	(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-373	1-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona		1-379	1-{2-[3-(3,3-Dimetilazetidín-1-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-374	(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-380	terc-butilamida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-375	isopropilamida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-381	(2-metoxi-propil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-Pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	

I-376	1-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-pirrolidina-3-carbonitrilo		I-382	2-[3-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico del ácido (tetrahidro-piran-3-il)-amida	
I-383	2-Metil-2-fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-389	1-[2-[3-(4,5-Dihidro-1Himidazol-2-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-384	1-[2-(3,5-Di-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-390	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-385	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzonitrilo		I-391	1-[2-[3-(5,5-Dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-386	3-[7-(1-Metilciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzaldehido		I-392	1-[2-[3-(4,4-Dimetil-4,5-dihidro-1Himidazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-387	(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-393	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(1-metil-4,5-dihidro-[1Himidazol-2-il)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
1-388	1-[2-[3-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		1-394	Pirrolidin-1-il-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	

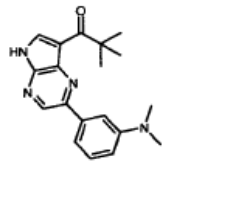
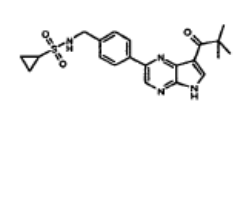
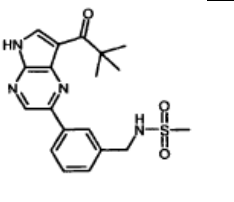
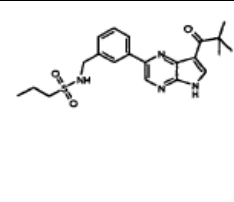
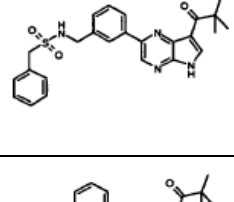
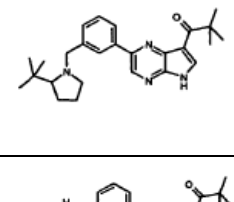
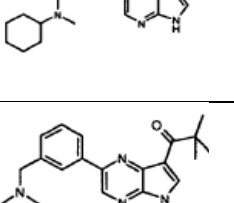
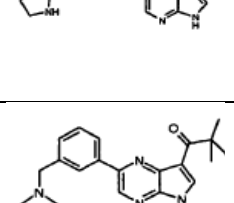
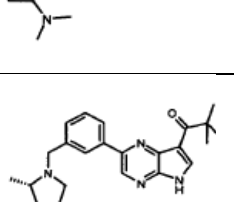
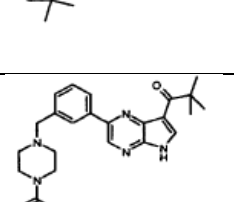
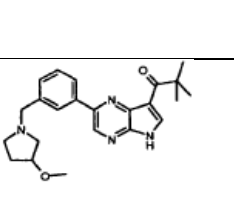
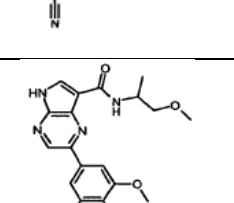
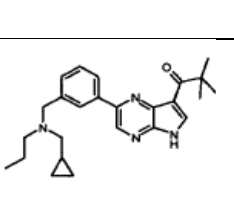
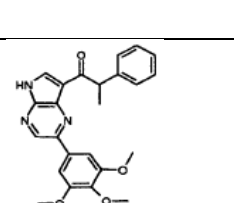
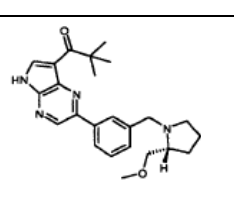
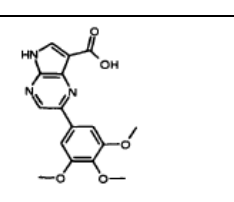


I-395	(3,3-Dimetil-Pirrolidin-1-il)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona		I-401	N-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-acetamida	
I-396	2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona		I-402	1-[2-[3-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-397	3,3,3-Trifluoro-2-metil-2-trifluorometil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-403	1-[2-[3-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-398	1-[2-(3-Etilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-404	1-[2-(3-Azetidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-399	1-[2-(3-Dietilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-405	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(1-oxo-1λ ⁴ -tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-400	1-[2-(3-Amino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-406	2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirrol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-407	1-[2-[3-(2-Metanosulfoniletilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-413	4-Amino-N-{3-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-bencenosulfonamida	

I-408	1-{2-[(3aS,6aR)-3-(Hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-414	N-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-bencenosulfonamida	
I-409	1-{2-[3-((S)-2-Hidroximetilpirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-415	N-(4-{5-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2-metilfenilsulfamoil}-fenil)-acetamida	
I-410	1-{2-[3((R)-2-Hidroximetilpirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-416	4-Amino-N-{5-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2-metilfenil}-bencenosulfonamida	
I-411	N-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida		I-417	1-{2-[3-(3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-412	N-(4-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilsulfamoil}-fenil)-acetamida		I-418	1-{2-[3-(3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-419	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzaldehido		I-425	1-{2-[3-(3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-420	2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-426	1-{2-[3-((S)-2-Hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-421	1-{2-[3-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-427	1-{2-[3-((R)-2-Hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	

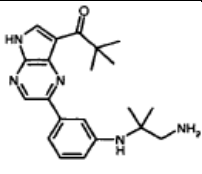
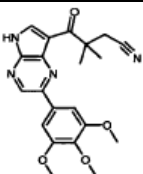
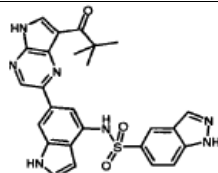
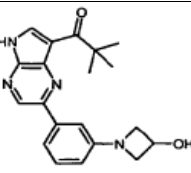
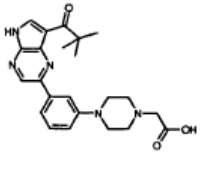
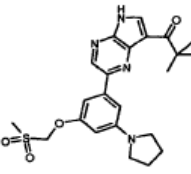
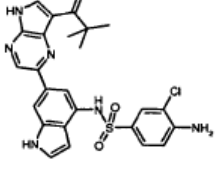
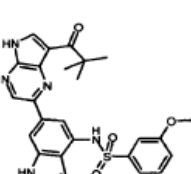
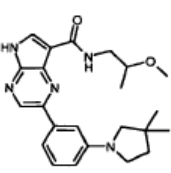
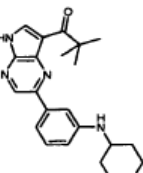
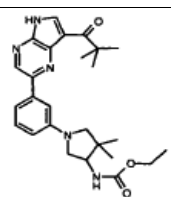
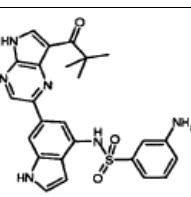
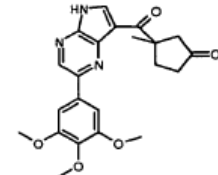
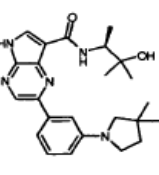
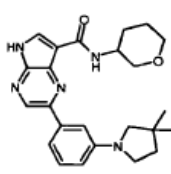
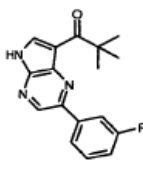
I-422	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-428	(1-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-carbamato de terc-butilo	
I-423	1-[2-(4-Aminometilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-429	1-[2-(3-{[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-424	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(4-metilsulfanilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-430	1-[2-(3-{[Etil-(4-hidroxi-butil)-amino]-metil}-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-431	amida del ácido (S)-1-{3-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico		I-437	1-[2-[3-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-432	amida del ácido (R)-1-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico		I-438	1-[2-[3-(3-Bencil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-433	1-[2-[3-(4-Hidroxi-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-439	N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-metanosulfonamida	
I-434	1-[2-[3-(3-Hidroxi-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-440	N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-metanosulfonamida	
I-435	1-[2-[3-(3-Amino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-441	4-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilbenzoni-trilo	

I-436	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-metilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-442	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona	
I-443	1-{2-[3-(3-Metoximetil-3-metilpirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-449	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-(2-metanosulfonil-etil)-5-pirrolidin-1-il-benzamida	
I-444	1-{2-[(1S,5R)-3-(3-Aza-biciclo [3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-450	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-ilbenzamida	
I-445	2,2-Dimetil-1-{2-(3-piperidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-451	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-5-pirrolidin-1-ilbenzamida	
I-446	2,2-Dimetil-1-{2-(3-morfolin-4-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-452	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-5-pirrolidin-1-ilfenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona	
I-447	1-{2-[3-((1S,5R,6R)-6-Metanosulfonil metil-3-azabicyclo [3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-453	1-{2-[3-((3aS,6aR)-3-(Hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-448	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-il-benzonitrilo		I-454	ácido 3-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-il benzoico	
I-455	3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-benzamida		I-461	1-{2-[3-((1R,5S,6R)-6-Metoximetil-3-azabicyclo [3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	

I-456	2,2-Dimetil-1-{2-[3-((1S,5R)-1-fenil-3-aza-biciclo[3,1.0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-462	{2-[3-((1R,5S,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo [3,1.0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclopentil)-metanona	
I-457	1-{2-[3-(3,3-Dietil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-463	1-{2-[3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-458	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-464	1-{2-[3-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-459	1-{2-[3-((1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1.0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-465	1-{2-[3-(3-Hidroximetil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-460	{2-[3-((1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1.0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[3,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclohexil)-metanona		I-466	N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-acetamida	
I-467	N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida		I-473	3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencilamida del ácido ciclopropanosulfónico	
I-468	(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de metilo		I-474	N-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-bencenosulfonamida	
I-469	2,2-Dimetil-1-{2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-475	N-{4-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-C-fenil-metanosulfonamida	

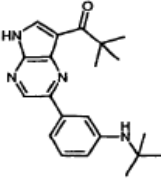
I-470	1-[2-(3-Dimetilamino-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-476	4-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencilamida del ácido ciclopropano-sulfónico	
I-471	N-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-metanosulfonamida		I-477	3-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencilamida del ácido propano-1-sulfónico	
I-472	N-{3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-C-fenilmetanosulfonamida		I-478	1-[2-[3-(2-terc-Butilpirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-479	1-(2-[3-[(Ciclohexilmetilamino)-metil]-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-485	1-(2-[3-[(4.5-Dihidro-1Himidazol-2-ilamino)-metil]-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-480	1-[2-[3-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-486	1-[2-[3-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-481	2,2-Dimetil-1-[2-[3-((S)-2-metilpirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-487	3-(4-[3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-bencil]-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo	
I-482	1-[2-[3-(3-Metoxipirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-488	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-483	1-(2-[3-[(Ciclopropilmetil-propilamino)-metil]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-489	2-Fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-484	1-[2-[3-((R)-2-Metoximetilpirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-490	ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	

I-491	(1-acetil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-497	1-{2-[3-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
1-492	(1-etilcarbamoil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-498	1-(2-{3-[(2-Metanosulfoniletilamino)-metil]-5-pirrolidin-1-il-fenil}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-493	(piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-499	1-{2-[3-(3,3-Dimetilazetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-494	(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-500	1-{2-[3-(3-Aminometil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-495	1-{2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona		1-501	1-{2-[3-((3aR,6aS)-22-Dioxohexahidro-3λ ⁶ -tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-496	2,2-Dimetil-1-{2-[(3aR,6aS)-3-(tetrahidrotieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona		I-502	2,2-Dimetil-1-{2-[3-((3aR,6aS)-2-oxohexahidro-2λ ⁴ -tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona	
I-503	{6-(7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1H-indol-4-il}-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-sulfónico		I-509	1-{2-[3-(2-Metoxi-2-metilpropilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-504	2-Metil-2-fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-510	terc-butilamida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-Pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico	

I-505	1-[2-[3-(2-Amino-1,1-dimetiletilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-511	3,3-Dimetil-4-oxo-4-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butironitrilo	
I-506	{6-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 1H-Indazol-5-sulfónico		I-512	1-[2-[3-(3-Hidroxi-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-507	ácido (4-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-acético		I-513	1-[2-(3-Metanosulfonil metoxi-5-pirrolidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
I-508	4-Amino-3-cloro-N-{6-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida		I-514	N-{6-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-3-metoxi-bencenosulfonamida	
I-515	(2-metoxi-propil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-521	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-516	(1-[3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-4,4-dimetil-pirrolidin-3-il)-carbamato de etilo		I-522	3-Amino-N-{6-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida	
I-517	3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclopentanona		I-523	((S)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina-7-carboxílico	
I-518	(tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-524	1-[3-(3-Fluoro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	

I-519	4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona		I-525	(3-Hidroxi-1-metilciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-520	4-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona		I-526	4-Amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-3-fluorobencenosulfonamida	
I-527	2-{4-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidin-1-il}-acetamida		I-533	((1S,3S)-3-Hidroxi-1-metil-ciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
I-528	1-(4-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidin-1-il)-etanona		I-534	1-[2-[3-(2-Aza-biciclo[2,1,1] hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-529	{6-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-sulfónico		I-535	((1S,2R)-1,2-Dimetilciclopentil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-metanona	
1-530	4-Amino-N-{6-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-3-trifluorometil-bencenosulfonamid a		I-536	1-[2-[3-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)-5-(2-hidroxi-propoxi)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-531	1-[2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-5-(3-metanosulfonilpropoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-537	1-[2-[3-(4,5-Dihidro-1Himidazol-2-il-amino)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	
1-532	N-{6-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-4-hidroxibencenosulfonamida		1-538	fenilamida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina-7-carboxílico	

I-539	(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-545	1-{2-[3-(1,7-Diaza-spiro[4,4] non-7-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona	
I-540	2,2-Dimetil-1-[2-(3-metilsulfanil-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-546	2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona	
I-541	1-[2-(3-Metanosulfonil-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		I-547	[4-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidín-1-il]-acetónitrilo	
I-542	1-[2-(3-Metanosulfonil-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona		I-548	2,2-Dimetil-3-metilsulfanil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-543	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-549	3-Metanosulfonil-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-544	2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona		I-550	3-Metanosulfonil-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona	
I-551	(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico		I-553	1-(2-[3-[3-(2,3-Dihidroxi-propil)-3-metil-pirrolidin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	

I-552	1-[2-(3-terc-Butilamino-fenil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona				
-------	---	---	--	--	--

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de administración de dosificación oral y de transportadores. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración, lo que incluye la administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente potenciador de la penetración), bucal, nasal, por inhalación y por supositorios, entre otras vías de administración. La forma preferida de administración es generalmente la oral, utilizando un régimen conveniente de dosis diaria que puede ajustarse de acuerdo con el grado de enfermedad y de la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente útiles, junto con uno o más excipientes convencionales, transportadores o diluyentes, pueden colocarse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias pueden estar compuestas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosis unitarias pueden contener cualquier cantidad adecuada efectiva del ingrediente activo proporcional al rango de dosis diario previsto para ser utilizado. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para su uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para su uso parenteral. Una preparación típica contendrá entre alrededor del 5% y alrededor del 95% de compuesto activo o compuestos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir tanto las formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo, y un experto en la materia apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente" tal como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que es útil tanto en la preparación de una composición farmacéutica, generalmente segura, ni tóxica ni biológicamente o de otra manera no deseable, e incluye excipientes que son aceptables para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos pero generalmente se administrarán en mezclas con uno o más excipientes, diluyentes o transportadores farmacéuticos adecuados seleccionados en función de la vía de administración que se pretende utilizar y con la práctica farmacéutica estándar.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otra forma, e incluye lo que es aceptable para su uso farmacéutico veterinario así como para su uso farmacéutico en humanos.

Un ingrediente activo en forma de "sal farmacéuticamente aceptable" también puede proporcionar inicialmente una propiedad farmacocinética deseable respecto al ingrediente activo que están ausentes en la forma no salina, y puede incluso afectar positivamente la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental está sustituido por un ion metálico, por ejemplo, un ion alcalino-metálico, un ion alcalino-térreo, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometaamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cachets, supositorios y

gránulos dispersables. Un transportador sólido podrá ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, enlazantes, conservantes, agentes desintegradores de comprimidos o un material encapsulante. En el polvo, el transportador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente está mezclado con el transportador, que posee la capacidad enlazante necesaria, en proporciones adecuadas y compactados en la forma y tamaños deseados. Los transportadores adecuados incluyen, pero no se limitan, a carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de coco y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas que también son adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones líquidas como las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Éstas incluyen las preparaciones de forma sólida que se pretende convertir en preparaciones de forma líquida poco antes de utilizarse. Las emulsiones pueden prepararse como soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsificantes como la lecitina, sorbitan monooleato o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes suspensores bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, infusión en pequeños volúmenes o en contenedores multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden formarse como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de transportadores oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes formuladores como agentes conservantes, humectantes, emulsificantes o suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución para su reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contienen uno o más agentes emulsificantes, estabilizantes, dispersantes, suspensores, espesantes o colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden los agentes activos en una base con sabor, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como la gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración como supositorios. En primer lugar se funde una cera de baja fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de coco, y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla fundida homogénea se vierte entonces en moldes de un tamaño adecuado, y se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para su administración vaginal. Son conocidos en el campo como apropiados los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo los transportadores que se sabe son adecuados para este propósito.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración por vía nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal mediante los medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, se puede lograr mediante la administración a un paciente de un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo mediante una bomba dosificadora de pulverización fina.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración como aerosol, en particular en el tracto respiratorio e incluyendo la administración por vía intranasal. El compuesto en general tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Este tamaño de partícula puede obtenerse por métodos conocidos en la materia, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envoltorio presurizado con un propelente adecuado como el clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados. El

aerosol también puede contener de forma conveniente un surfactante como la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. De forma alternativa, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base adecuada en polvo como la lactosa, almidón, y derivados del almidón como la hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El transportador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de por ejemplo gelatina, o envoltorios blíster desde los que el polvo puede administrarse mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración con liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos transdérmicos o subcutáneos de liberación del fármaco. Estos sistemas de liberación son ventajosos cuando se requiere una liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del régimen de tratamiento por el paciente es crucial. Los compuestos de los sistemas de liberación transdérmica están frecuentemente unidos a un soporte sólido que se adhiere a la piel. El compuesto de interés puede también combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, azona(1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan de forma subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana lipídica soluble, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las formulaciones adecuadas junto con los transportadores, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulación puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una vía en particular de administración sin dar lugar a composiciones de la presente invención inestables o comprometiendo su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos para que sean más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede lograrse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.), que son bien conocidas para los expertos en la materia. También es bien conocida la modificación de la ruta de administración y régimen de dosificación de un compuesto en particular, para gestionar la farmacocinética de los presentes compuestos y obtener el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

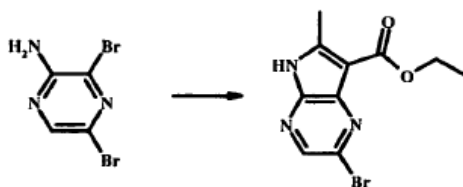
El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se usa aquí indica una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. Las dosificaciones pueden variar dentro de amplios límites dependiendo de varios factores, como la gravedad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y salud general del paciente, otros medicamentos con los que el paciente está siendo tratado, la ruta y forma de administración, y las preferencias y experiencia del médico involucrado. Para la administración oral, será apropiada una dosis diaria de entre alrededor de 0,01 y alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal por día en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosis diaria preferible está entre alrededor de 0,1 y alrededor de 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente entre 0,1 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente entre 1,0 y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, para la administración a una persona de 70 kg, el rango de dosis estará entre 7 mg y 0,7 g por día. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas, normalmente entre 1 y 5 dosis por día. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis menores, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Un experto en el tratamiento de las enfermedades descritas aquí, será capaz, sin demasiada experimentación y dependiendo del conocimiento y experiencia personales, y con las descripciones de esta solicitud, de lograr una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente determinados.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en forma de dosis unitarias. En tales formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación empaquetada, en las que el paquete contiene cantidades definidas de la preparación, tales como comprimidos empaquetados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosis unitaria también puede ser una cápsula, comprimido, cachet o pastilla en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellas en forma empaquetada.

Las siguientes ejemplos ilustran la preparación y evaluación biológica de los compuestos dentro del alcance de la invención. Los siguientes ejemplos y preparaciones se proporcionan para permitir que los expertos en la materia entiendan más claramente y pongan en práctica la presente invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (Referencia)



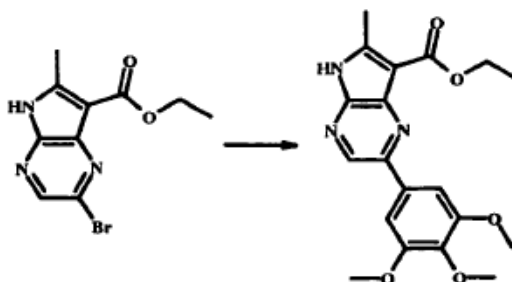
5

2-Bromo-6-metil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo

A un frasco cargado con 20 mL de N-metilpirrolidina anhidra a 0 °C se añadió NaH al 60 % (840 mg, 21 mmol). Tras agitar 15 min, se añadió lentamente acetoacetato de etilo (2,73 g, 10,8 mmol). Tras agitar durante otros 20 min se añadió 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (5,04 g, 20 mmol). El recipiente de reacción se retiró entonces del baño de hielo y se calentó a 140 °C durante 3 días. La mezcla oscura se enfrió a TA y se diluyó con éter de dietilo y agua. La mezcla se filtró y después se repartió. La fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar un aceite rojo oscuro. Este se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4:1 Hexanos: EtOAc) para proporcionar 290 mg de 2-bromo-6-metil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo.

15

Ejemplo 2 (Referencia)

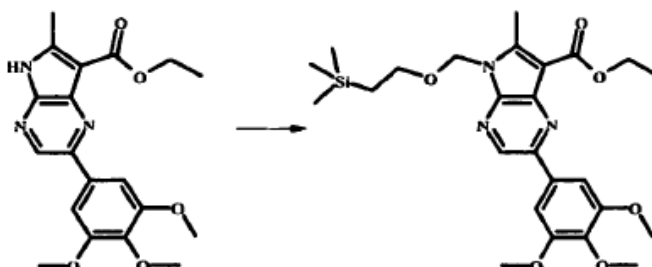


20 6-Metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo

A un frasco cargado con 2-bromo-6-metil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo (360 mg, 1,26 mmol), ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (320 mg, 1,51 mMol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0,038 mmol) se añadió K₂CO₃ (520 mg, 3,75 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celite. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía rápida proporcionó 105 mg de 6-Metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo.

25

Ejemplo 3 (Referencia)



30

6-Metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo

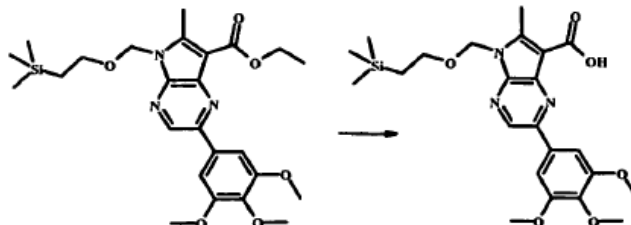
A una solución de 6-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo (108 mg) en 3 mL de DMF se añadió NaH al 60%. Tras agitar 15 minutos, se añadió (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (108 mg) y la mezcla se agitó a TA durante 14 h. La mezcla se repartió entre agua y éter de dietilo. La fase orgánica se concentró

35

y purificó mediante cromatografía rápida (9:1 Hexanos: acetato de etilo). Se obtuvo 110 mg de 6-Metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxilato de etilo.

Ejemplo 4 (Referencia)

5

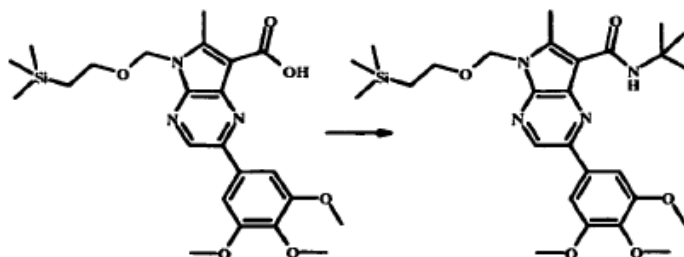


Ácido 6-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

A una solución de 6-Metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b] pirazina-7-carboxilato de etilo (110 mg, 0,22 mmol) en 1,0 mL de THF se añadió a 500 uL de NaOH acuoso 5,0 M. Se calentó a 60°C durante 3 días. Se diluyó con THF, se acidificó con HCl 1,0 M y se repartió en cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. Se recogieron 107 mg de ácido 6-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico suficientemente puro para el siguiente paso.

Ejemplo 5 (Referencia)

15



6-Metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico terc-butilamida del ácido

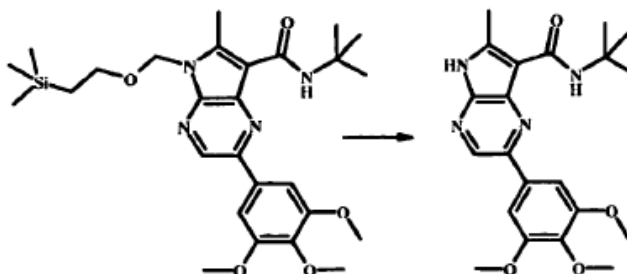
20

A una solución de ácido 6-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b] pirazina-7-carboxílico (95 mg) en 1,5 mL de DMF se añadió PyBOP (128 mg) seguido de *tert*-Butilamina (70 mg). Tras agitar durante 2 h, la mezcla se repartió entre agua y éter de dietilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía rápida (4:1 Hexanos:acetato de etilo) proporcionó 70 mg de terc-butilamida del ácido 6-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico.

25

Ejemplo 6 (Referencia)

30



terc-butilamida del ácido 6-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

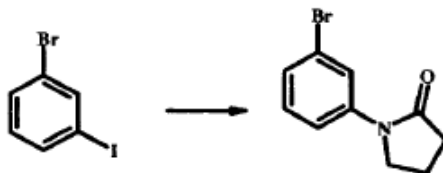
30

A una solución de terc-butilamida del ácido 6-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b] pirazina-7-carboxílico (64 mg) en 0,5 mL de THF se añadió 400 uL de TBAF 1,0 M en THF. La mezcla se calentó a 60 °C durante 14 h. Se diluyó con éter de dietilo y agua y se repartió. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación rápida (95:5 cloruro de metileno: Metanol) proporcionó 12 mg de terc-butilamida del ácido 6-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

35

como un sólido amarillo.

Ejemplo 7.

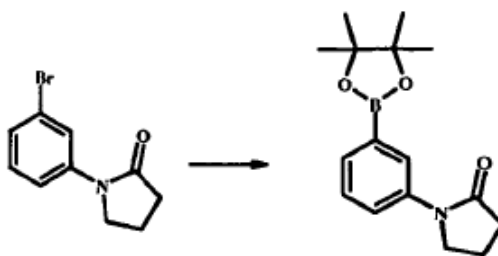


5

1-(3-Bromo-fenil)-pirrolidin-2-ona

A un frasco cargado con Cs₂CO₃ (4,74 g), Bromuro de cobre (I) (99 mg), y etil-2-ciclohexanona-carboxilato (248 mg) se añadió 3 mL de DMSO bajo una atmósfera de argón. Se añadió 1-bromo-3-yodobenceno (2,0 g) seguido de una solución de 2-pirrolidinona (715 mg) en 3 mL de DMSO. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y después se calentó a 90°C durante 24h. La mezcla se filtró sobre celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (65:35 hexanos: acetato de etilo) para proporcionar 983 mg de 1-(3-Bromo-fenil)-pirrolidin-2-ona como un sólido marrón.

15 Ejemplo 8.

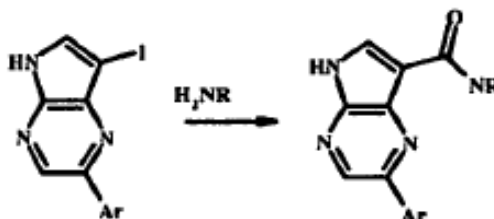


1-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona

A un frasco cargado con 1-(3-Bromo-fenil)-pirrolidin-2-ona (713 mg), bis(pinacolato)de diboro (1,51 g), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (121 mg) y acetato de potasio (874 mg) se añadió 10 mL de DMSO y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre celite. La mezcla se repartió después entre agua y diclorometano y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% acetato de etilo en hexanos) proporcionó 286 mg de 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona. Los pasos posteriores implican el acoplamiento estándar de Suzuki, yodación, y aminocarbonilación. Se preparó 3,3-dimetil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

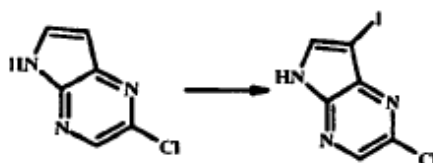
Ejemplo 9.

30



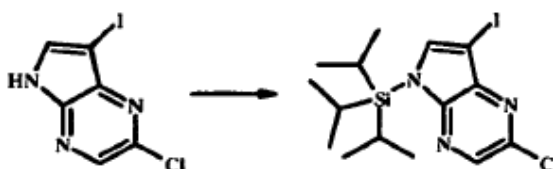
Se cargó un frasco con yoduro de arilo (1,0 equiv), acetato de paladio 0,1 equiv, carbonato de potasio (2,0 equiv) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,1 equiv) y se añadió tolueno (concentración = 0,2 M). La mezcla se calentó a 70 °C y entonces se burbujeó monóxido de carbono lentamente a través de la mezcla durante 2-3 minutos. Entonces se añadió la amina (4,0 equiv) lentamente por goteo, manteniendo una atmósfera de monóxido de carbono. Tras 2 h a 70 °C, la mezcla se filtró sobre celite, y se concentró. La cromatografía (cloruro de metileno: MeOH) proporcionó las amidas deseadas. La isopropilamida del ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó sustituyendo el yoduro de arilo con 2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-7-yodo-5H-pirrol[2,3-b]pirazina y amina con isopropil amina: espuma; EM m/z 333 (M⁺).

Ejemplo 10



- 5 Una solución de 2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,62g, 4 mmol) en 20 mL de dimetilformamida a 0 °C bajo una atmósfera de argón se trató con hidróxido de potasio (0,47 g, 8,4 mmol, machacado) y se añadió yodo en porciones (1,03 g, 4 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 10 min. La mezcla se diluyó entonces con acetato de etilo y se lavó con bisulfito de sodio saturado acuoso. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo cuatro veces, entonces las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para utilizarlas en el siguiente ejemplo.

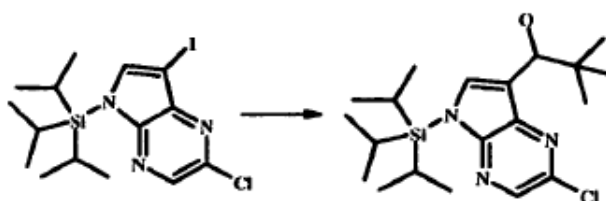
Ejemplo 11.



- 15 2-Cloro-7-yodo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

Una solución de 2-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina del paso anterior en 30 mL de tetrahidrofurano agitado a 0 °C bajo una atmósfera de argón se trató con hexametildisilazida de litio (6 mL, 1 M en hexanos, 6 mmol), seguido de cloruro de triisopropilsililo (1,1 mL, 5,2 mmol). Tras 30 min. a 0 °C, la solución se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con 20% de acetato de etilo en hexanos, entonces se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, la filtración seguida de la eliminación del solvente y la cromatografía rápida del residuo resultante utilizando 2,5% de acetato de etilo en hexanos, proporcionó 2-cloro-7-yodo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1,68 g, 95% en dos pasos).

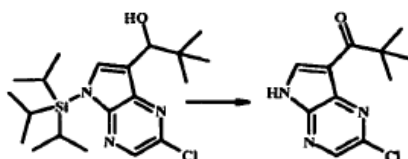
- 25 Ejemplo 12.



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

- 30 2-Cloro-7-yodo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,56 g, 1,28 mmol) se disolvió en 10 mL de tetrahidrofurano seco y se agitó bajo argón con enfriamiento a -78 °C. Una solución de cloruro de isopropilmagnesio con cloruro de litio (3 mL, 1M, 3 mmol) se añadió con una jeringa. Tras 10 m, pivaldehído limpio (0,325 mL, 3 mmol, destilado) se añadió a la vez. Tras 1 h a -78 °C, la reacción se paró mediante la adición de cloruro de amonio saturado acuoso, entonces se diluyó con acetato de etilo y se dejó calentar a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con bicarbonato sódico saturado acuoso y salmuera. Tras secar sobre sulfato de magnesio, la solución se filtró y el solvente se eliminó, y se utilizó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo 13.



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

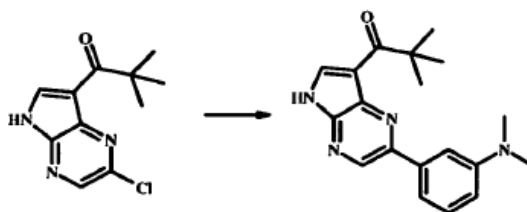
5

El residuo del ejemplo anterior se disolvió en 30 mL de cloruro de metileno y se trató con el peryodinano Dess-Martin (0,76 g). Tras 10 min., la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con bisulfito de sodio saturado acuoso, bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera. Tras secar sobre sulfato de magnesio, filtrar, y eliminar el solvente, el residuo se recogió en 30 mL de tetrahidrofurano y se trató con 10 gotas de 1 M hidróxido de sodio y bicarbonato de sodio saturado acuoso. La mezcla se agitó durante 2 h, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado acuoso y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía rápida utilizando 20% de acetato de etilo en hexanos proporcionó la 1-(2-cloro-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona deseada (0,18 g, 59% para la secuencia). El material fue un sólido, p.f. 209-210 °C.

10

15

Ejemplo 14.



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

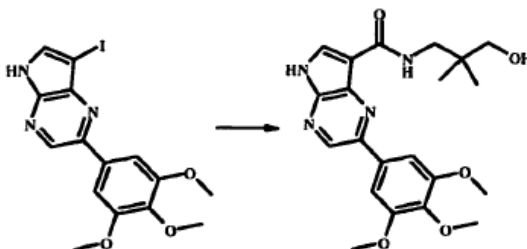
20

En un vial de microondas con una barra de agitación se colocó 3-pivaloil-5-cloropirrolpirazina (69 mg), ácido 3-dimetilaminofenilborónico (73 mg), carbonato de potasio (164 mg) y complejo 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) dicloruro de diclorometano (1:1) (20 mg). A los sólidos se le añadieron entonces dioxano (4 mL) y agua (1 mL). Se burbujeó brevemente con argón a través de ellos y se agitó la solución y el vial de microondas se tapó con seguridad. Todos el contenido se calentó entonces en el microondas a 150 °C durante 40 min. Tras completar, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato saturado acuoso y salmuera. Tras secar y eliminar el solvente, el residuo se cromatografió utilizando un gradiente desde 10% de acetato de etilo en hexanos a 30% de acetato de etilo en hexanos. Tras la recristalización de las fracciones que contienen el producto utilizando diclorometano caliente y hexanos, se obtuvieron 36 mg del producto (p.f. 223,2-228,4 °C).

25

30

Ejemplo 15.



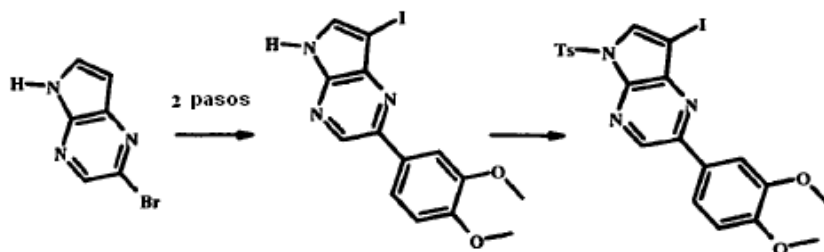
(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

35

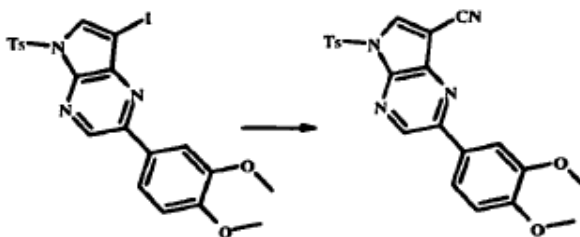
Una mezcla de 7-yodo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (100 mg, 0,24 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (14 mg, 0,02 mmol), Pd(OAc)₂ (5,5 mg, 0,02 mmol), y K₂CO₃ (88 mg, 0,64 mmol) en DMF (1 mL) se calentó a 60 °C mientras se burbujeaba CO a través de la mezcla de reacción. En un frasco de reacción a parte, una mezcla de 7-yodo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (100 mg, 0,24 mmol) y Pd

(OAc)₂ (5,5 mg, 0,02 mmol) en DMF (1 mL) se calentó a 60 °C mientras se burbujaba CO a través de la mezcla de reacción. Para cada frasco de reacción, una solución de 3-amino-2,2-dimetil-propan-1-ol (50 mg, 0,49 mmol) en DMF (1 mL) se añadió lentamente a la solución resultante que se agitó entonces bajo una atmósfera de CO a 60 °C durante 2 h. Para cada frasco de reacción, una solución adicional de 3-amino-2,2-dimetil-propan-1-ol (75 mg, 0,74 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió a la mezcla de reacción que se agitó entonces bajo una atmósfera de CO a 60 °C durante 1,5 h, 75 °C durante 3 h, y temperatura ambiente durante 3 días. Ambas mezclas de reacción se combinaron y se repartieron entre NH₄Cl saturada y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar 400 mg de un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante la cromatografía rápida utilizando un 0-10% de MeOH, se basificó con 5% de NH₄OH concentrado acuoso, en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 160 mg del producto bruto que se purificó posteriormente mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 85:14,25:0,75 CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH concentrado acuoso como eluyente para proporcionar 30 mg de un sólido oleoso. El tratamiento de este residuo con MeOH y CH₂Cl₂ y la recogida de los sólidos resultantes que se lavaron entonces con Et₂O proporcionó 26 mg (13%) de (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico como un sólido amarillo pálido. PF 224-225 °C, M+H 415.

Ejemplo 16.



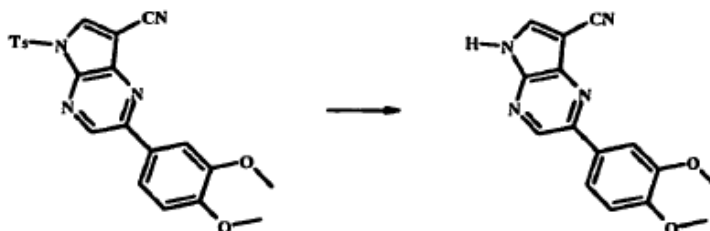
20 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina se preparó comenzando a partir de 2-bromo-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina y ácido 3,4-dimetoxifenilborónico. A una solución a 0 °C de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-yodo-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina (821 mg, 2,1 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (55% dispersión en aceite mineral, 168 mg, 3,85 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 15 min, se trató con TsCl (736 mg, 3,85 mmol), se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se vertió en agua y EtOAc. Un sólido amarillo precipitó y la mezcla
25 heterogénea bifásica se filtró para proporcionar 680 mg (39%) de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-yodo-5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como un sólido amarillo.



30 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-yodo-5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (380 mg, 0,71 mmol), CuCN (256, 2,8 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) [Pd₂(dba)₃] (26 mg, 0,03 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (63 mg, 0,11 mmol) en dioxano (7 mL) se agitó a 90 °C durante la noche. Se añadió a la mezcla de reacción CuCN (50, 0,56 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,01 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (15 mg, 0,03 mmol) adicional que se agitó entonces a 90 °C durante 4 h y se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 40 g de gel de sílice y 0-70% de EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 60 mg (20%)
35 de 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo como un sólido blanco y 50 mg (16%) como un sólido amarillo. PF 233-234 °C, M+H 435.

Ejemplo 17.

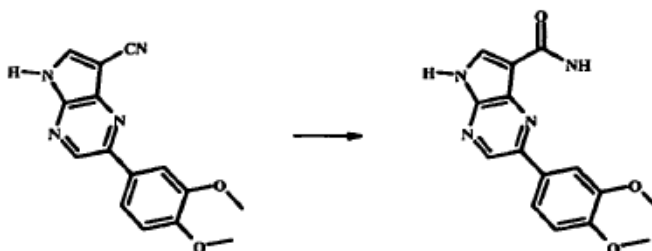


2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo

5 Una solución de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-(tolueno-4-sulfonyl)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo (90 mg, 0,2 mmol) y NaOH 3 M (0,2 mL, 0,6 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min, dejando enfriar a temperatura ambiente, y se repartió entre HCl 1N y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar 90 mg de un sólido amarillo pálido. El

10 producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 4 g de gel de sílice y un gradiente de MeOH, se basificaron con 5% de NH₄OH concentrado acuoso, en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 40 mg de un sólido tostado que se lavó con MeOH seguido de una mezcla de CH₂Cl₂ y Et₂O para proporcionar 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo como un sólido de color tostado claro. PF 284-285 °C, M+H 281.

15 Ejemplo 18.

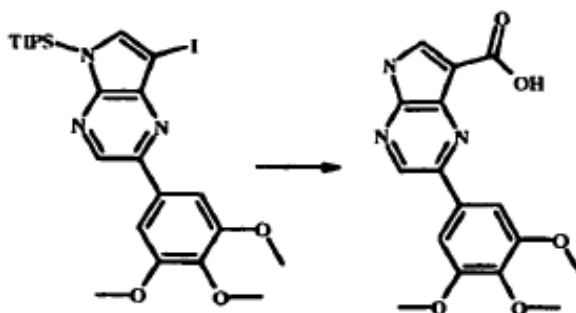


Amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

20 Una solución 0,2 M de NaOMe se preparó a partir de Na (80 mg) en MeOH (18 mL). Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo (40 mg, 0,14 mmol), NaOMe (0,2 M en MeOH, 0,5 mL, 0,1 mmol), y NaOH 3 M (0,3 mL, 1 mmol) se metió al microondas a 150 °C durante 30 min, se trató con NaOH (90 mg, 2,3 mmol), al microondas a 150 °C durante otros 45 min, y se repartió entre NH₄Cl saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar 36 mg de un sólido amarillo pálido. El producto bruto se lavó con CH₂Cl₂ y Et₂O para proporcionar 25 mg (60%) de amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico como un sólido amarillo pálido. PF 290-292,4 °C, M+H 299.

Ejemplo 19.

30

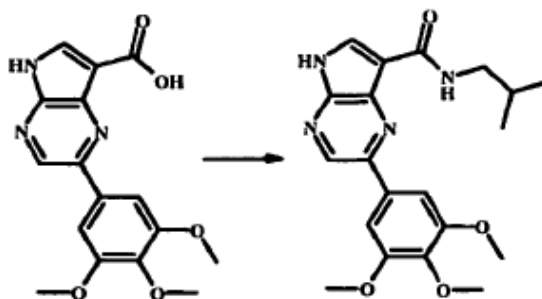


Ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

A una solución a -78°C de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1,28 g, 2,25 mmol) en THF (5,6 mL) se le añadió por goteo $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1 M en THF, 5,6 mL, 5,6 mmol). La solución se agitó durante 10 min y se burbujeó CO_2 en la solución durante 5 min. La solución se dejó calentar lentamente a $\sim 10^{\circ}\text{C}$ durante 4 h y se trató con 10% de ácido cítrico acuoso, resultando en la precipitación de sólidos y material gelatinoso. La mezcla heterogénea se repartió entre ácido cítrico acuoso saturado al 10% y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La mayor parte del material gelatinoso se disipó durante las extracciones pero parte de los sólidos estaban aún presentes en las fases orgánicas combinadas. La filtración de las fases orgánicas combinadas proporcionaron 750 mg (105%) de ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico como un polvo amarillo. PF 237,8-238,4 $^{\circ}\text{C}$, M+H 330.

El ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

Ejemplo 20.



Isobutil-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

Una mezcla del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (70 mg, 0,2 mmol), isobutilamina (44 mL, 0,42 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (56 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (84 mg, 0,44 mmol) en DMF y CH_2Cl_2 se agitó a 70°C durante la noche y se repartió entre NH_4Cl saturado y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 90:9,5:0,5 CH_2Cl_2 : MeOH: NH_4OH concentrado acuoso como eluyente para proporcionar 42 mg (50%) de isobutil-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico como un polvo amarillo pálido. M+H 403.

(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico, (M+H)⁺ = 422, se preparó siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos, con la adición de 2 equivalentes de trietilamina.

Otros compuestos preparados utilizando este Procedimiento general (preparado comenzando a partir de ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico y la amina adecuada):

(2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(3-metoxi-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

Ejemplo 21.

Otros compuestos preparados utilizando este Procedimiento general (preparado comenzando a partir de ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico y la amina adecuada siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos, pero añadiendo trietilamina):

(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofen-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(2-sulfamoil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

5

(2-metoxi-2-metil-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico.

Ejemplo 22.

10 La (2-hidroxi-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó comenzando a partir de ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico y 1-amino-propan-2-ol siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos pero con DMF como solvente. PF 201,9-202,6 °C, M+H 387.

15 Ejemplo 23.

La (tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó comenzando a partir de ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico e clorhidrato de tetrahidro-piran-3-ilamina siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos pero añadiendo trietilamina y DMAP. PF 191-192 °C, M+H 413.

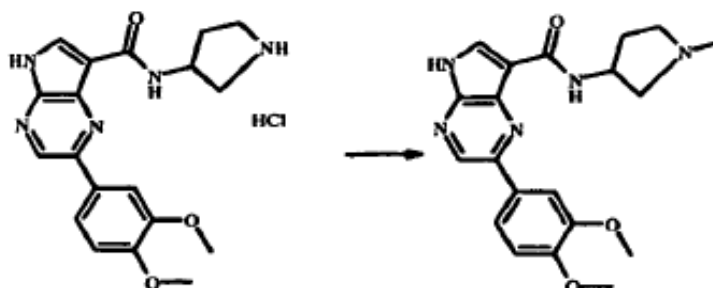
20

Ejemplo 24.

La (2-metoxi-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó comenzando a partir de ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico e clorhidrato de 2-metoxi-propilamina siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos pero con meyoduro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida en lugar de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y con trietilamina. PF 199-200 °C, M+H 401.

25

30 Ejemplo 25.

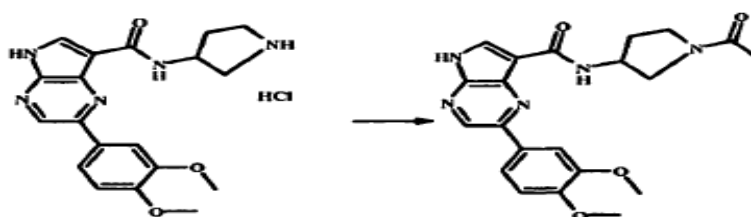


(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

35 A una mezcla de clorhidrato de pirrolidin-3-ilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (12 mg, 0,03mmol) en MeOH (0,5 mL) se añadió NaBH₃CN (15 mg, 0,23 mmol). Una solución de HOAc (1 gota) en MeOH (1 mL) se preparó y 2 gotas de esta solución se añadió a la mezcla de reacción por lo que el pH fue de ~4. Se añadió CH₂O acuoso (37%, 25 mL, 0,34 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 h, se repartió entre Na₂CO₃ saturado y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar un sólido amarillo pálido. El producto bruto se lavó con Et₂O para proporcionar 11 mg (100%) de (1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico como un polvo amarillo. PF 193-194 °C, M+H 382.

40

45 Ejemplo 26.



(1-acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

5 A una mezcla de clorhidrato de pirrolidin-3-ilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (8 mg, 0,02mmol) en DMF (0,1 mL) y CH₂Cl₂ (0,1 mL) se le añadió secuencialmente trietilamina (3,2 mL, 0,02 mmol) y anhídrido acético (1,5 mL, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó, se trató con trietilamina adicional (10 mL, 0,07 mmol) y anhídrido acético (1,5 mL, 0,02 mmol), y se repartió entre NH₄Cl saturado y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se trató con una solución 1:1 de MeOH: Na₂CO₃ saturado durante la noche. La reacción se repartió entre NH₄Cl saturado y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar 8 mg de un aceite que precipitó tras el tratamiento con MeOH. Los sólidos se recogieron y se lavaron con CH₂Cl₂ y Et₂O para proporcionar 6 mg (75%) de (1-acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico como un sólido color crema. PF 211-212 °C, M+H 410.

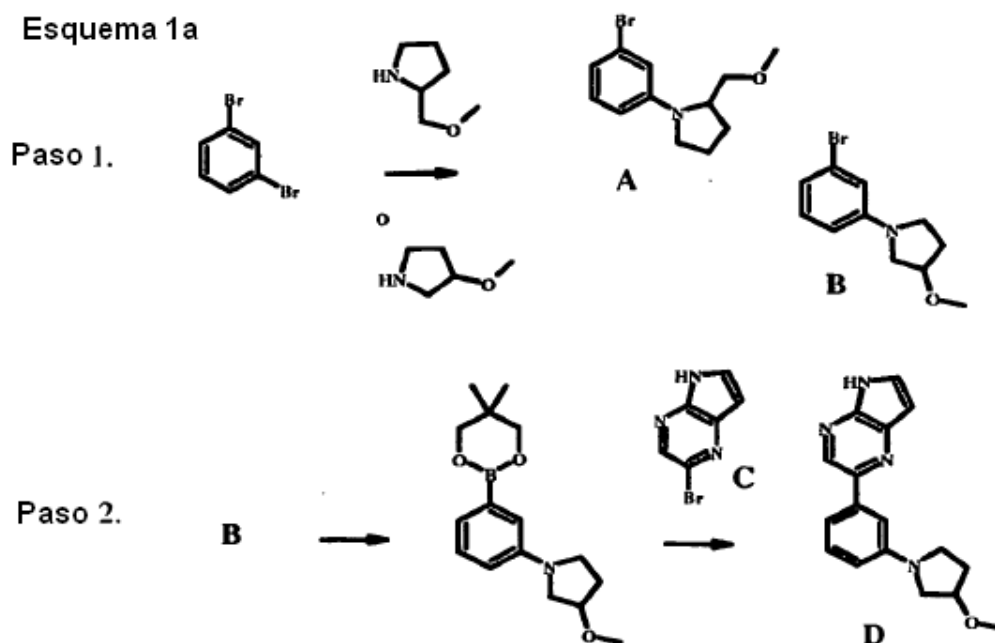
15

Ejemplo 27.

La (1-acetil-piperidin-4-il)-amida del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó comenzando a partir de piperidin-4-ilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico utilizando un procedimiento similar al del anterior Ejemplo. M+H 424.

20

Ejemplo 28.



25 Terc-butilamida del ácido 2-[3-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico y ((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[3-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

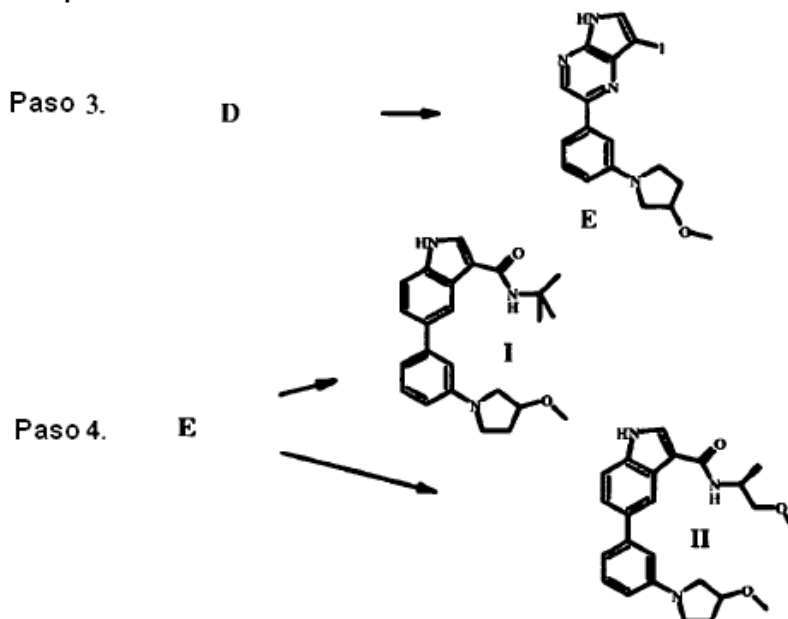
30 Paso 1. Fluoruro de potasio sobre alúmina (40%, 25,5 g, Sigma-Aldrich Co.), Pd₂(dba)₃ (297 mg, 0,3 mmol), y *rac*-BINAP (405 mg, 0,65 mmol) se combinaron y trataron de acuerdo con SynLett 2005, 1275-1278. Mientras la mezcla estaba aún caliente, se trató con *rac*-2-metiloximetilpirrolidina (1,86 g, 16,2 mmol) y 1,3-dibromobenceno (4,0 mL, 32,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 grados Celsius durante 3 horas. Tras enfriar, se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (SGC) con el material deseado se eluyó con acetato de etilo 5 a 20% en hexanos. El material deseado (A, 2,93 g) mostró propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura propuesta.

35 Clorhidrato de 3-metoxipirrolidina (500 mg, 3,6 mmol, Matrix Co.), *N,N*-dimetilacetamida (4 mL), K₂CO₃ (1,26 g, 9,1 mmol), 1,3-dibromobenceno (1,1 mL, 9,1 mmol) y Cu(I)Br sulfuro de dimetilo (148 mg, 0,72 mmol) se combinaron y se trataron de acuerdo con Bioorg. Med. Chem. 2006,14, 6807. La mezcla se calentó a 120 grados Celsius durante 5 horas. Tras enfriar, se vertió en agua y se extrajo con una mezcla 1:1 de hexano: Et₂O. Tras el almacenamiento sobre sulfato sódico anhidro, se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (SGC) con el material deseado se eluyó con acetato de etilo 10 a 20% en hexanos. El material oleoso(B, 340 mg) mostró propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura propuesta.

40

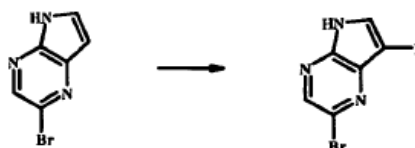
- Paso 2. Bromuro (B, 450 mg, 1,8 mmol), KOAc (620 mg, 6,3 mmol), y bis(neopentilglicolato)diboro (425 mg, 1,9 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (10 mL) bajo argón. La mezcla se trató inmediatamente con cloruro de paladio (dppf) (74 mg, 0,09 mmol) y se calentó a reflujo. La solución oscura se enfrió tras 3 horas y se trató con 5-bromopirrolopirazina (C, 360 mg, 1,8 mmol), carbonato de cesio (880 mg, 2,7 mmol), agua (1 mL), y $[Ph_3P]_4Pd(0)$ (105 mg, 0,09 mmol) y de vuelta a reflujo. Tras 44 horas, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. Los volátiles se eliminaron y el residuo se sometió a SGC. El material deseado (D, 350 mg) se eluyó con acetato de etilo 40 a 90% en hexanos y mostró propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura propuesta.

Esquema 1b



- 10 Paso 3. Pirrolopirazina D (350 mg, 1,2 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) y se enfrió a 0 Celsius. Se añadió hidróxido de potasio en polvo (170 mg, 3 mmol) y yodo (320 mg, 1,25 mmol) en secuencia que proporcionó una solución tostada tras 30 minutos a 0 Celsius. La solución se trató con agua, se decoloró con tiosulfato sódico acuoso al 10% y el precipitado resultante se filtró. La pasta del filtro se lavó con agua fresca y se guardó a 50 grados
- 15 Celsius durante la noche. El polvo tostado (E, 240 mg) mostró propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura propuesta.
- Paso 4. el sustrato 3-yodo (E, 95 mg, 0,23 mmol) se trató con XantPhos (13 mg, 0,023 mmol, Stern Co.) y *tert*-butilamina (0,04 mL, 0,4 mmol) en tolueno (5 mL) y monóxido de carbono se burbujeó a través de la suspensión durante 60 a 90 segundos. Se añadió acetato de paladio (5,1 mg, 0,023 mmol) y la mezcla se calentó a 65 grados
- 20 Celsius bajo 1 atmósfera de CO. Tras 21 horas, la mezcla se enfrió y se sometió a SGC. La amida deseada I (11 mg) se eluyó con 0 a 5% de etanol en acetato de etilo y se obtuvo como una espuma: ESMS m/z 394 ($M+1$) para un PM de 393.
- 25 La amida II deseada se preparó de acuerdo con el paso 4 con E (130 mg, 0,31 mmol) sustituyendo la amina con *S*-1-metoxi-2-propilamina (0,05 mL, 0,54 mmol). Se obtuvo como una espuma (55 mg): ESMS m/z 410 ($M+1$) para un PM de 409.
- 30 La isopropilamida del ácido 2-[3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos y se obtuvo proporcionando 2-[3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en el paso 2 y sustituyendo *tert*-butilamina con 2-propilamina en el paso 4: p.f. 215-216 °C; EM m/z 417 ($M+1$).
- 35 La isopropilamida del ácido 2-[3-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos y se obtuvo proporcionando 2-metoximetil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina en el paso 2 y sustituyendo la *tert*-butilamina con 2-propilamina en el paso 4: p.f. 187-190 °C; EM m/z 394 ($M+1$).

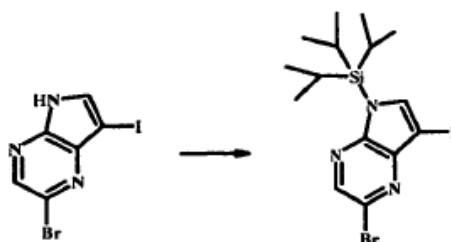
Ejemplo 29.



2-bromo-7-yodo-5H-pirrol[2,3-b]pirazina.

- 5 1,5g de 2-bromo-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (7,57mmol, 1 eq.) se disolvió en 20mL de N,N-dimetilformamida. 1,27g de escamas de hidróxido de potasio machacado (22,7mmol, 3eq.) se añadieron entonces y la mezcla se agitó durante 10 min. El frasco de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió 1,92 g de yodo (7,57mmol, 1 eq.) en varias porciones durante 1 hora. Tras 30 min, la mayor parte de la reacción estaba completada y se añadieron alrededor de
- 10 10ml de una solución 1M de tiosulfato de sodio, agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y la evaporación del solvente 2,4g de sólido (97%) se obtuvo y se utilizó directamente en la siguiente reacción.

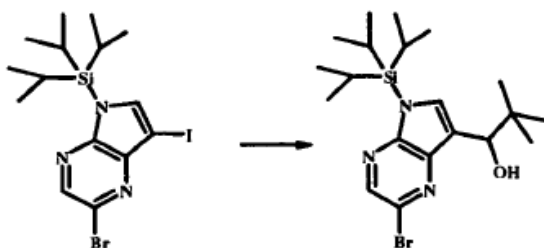
15 Ejemplo 30.



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

- 20 2,4g de 2-bromo-7-yodo-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (7,4mmol, 1 eq.) se disolvió en 74mL de tetrahidrofurano. El recipiente de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió por goteo 8 ml de bis(trimetilsilil)amida de litio (solución hexanos 1M, 8 mmol, 1,08 eq.). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió entonces lentamente 1,7ml de cloruro de triisopropilsililo (7,94mmol, 1,07eq.). Tras 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron más bis(trimetilsilil)amida de litio (0,4ml, 0,4mmol, 0,05 eq.) y cloruro de triisopropilsililo (0,2ml, 0,9mmol, 0,12eq.). Tras 1hora la mayor parte de la reacción se había completado. El recipiente de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadieron acetato de etilo, agua y solución de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se lavaron con solución de cloruro de sodio saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de
- 25 etilo/hexanos) para proporcionar 2,3 g (64%) del producto y 0,84 g de material de partida (35%).
- 30

Ejemplo 31.

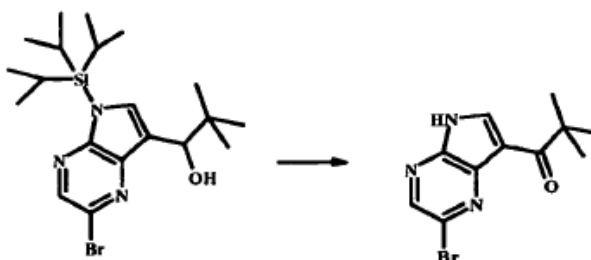


- 35 1-(2-bromo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ol.

Se disolvió 2,05g de 2-bromo-7-yodo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (4,28mmol, 1 eq.) en 60mL de tetrahidrofurano seco. La solución se enfrió en un baño de hielo seco /acetona bajo argón. Se añadió 1,91mL de butil

litio (solución hexanos 2,13M, 4,07mmol, 0,95 eq.). Tras 30 seg., se añadió rápidamente 1,16mL de trimetilacetaldehído (destilado, 10,71mmol, 2,5eq.). La mezcla se agitó durante 30 min. a -78C, después se paró mediante la adición de solución de cloruro de amonio, y después se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo, y las capas de acetato de etilo se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 0,39g (20%) de producto y 0,64g del producto acetal (27%). Ambos compuestos se llevaron a la siguiente reacción.

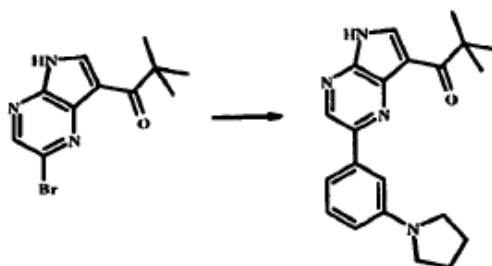
10 Ejemplo 32.



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

- 15 Se disolvió 0,4g de 1-(2-bromo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ol (0,9mmol, 1 eq.) en 9mL de tetrahidrofurano. Se añadió 1,8 mL de fluoruro de tetrabutilamonio (solución THF1M, 1,8mmol, 2 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras dos horas, la reacción se completó y se añadieron agua, solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta obtener el residuo. El residuo de la desprotección de 2,2mmol de compuesto de partida se disolvió en 22mL de diclorometano. Se añadió 1,02g de periodinano de Dess-Martin (2,4mmol, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras una hora la reacción se trabajó mediante la adición de agua, solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez más. Las capas de acetato de etilo se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 0,53g (85%) de producto.

Ejemplo 33.



- 30 2,2-dimetil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Se disolvió 90mg de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,32mmol, 1 eq.) en 3,2mL de 4:1 1,4-dioxano : agua en una vial de reacción de microondas. La solución se purgó con una corriente de gas argón. Se añadieron 84mg de ácido 3-(1-pirrolidino)fenilborónico (0,335 mmol, 1,05 eq.), 21mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) paladio (1: 1 complejo diclorometano, 0,025mmol, 0,08 eq.) y después 110mg de carbonato de potasio (0,78mmol), 2,5eq.). El vial se selló, se colocó en un reactor de microondas y se dejó a 150°C durante 30 min. La reacción se trabajó mediante la adición de agua, acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se lavaron con solución de bicarbonato de sodio y después se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y la evaporación, el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/ diclorometano) y después se recristalizó a partir de diclorometano/metanol/hexanos. Se obtuvo 46 mg (55%) de producto. (PF 262-264,2C; EM: (M+H)+=349.

El procedimiento general anterior fue seguido de la síntesis de los siguientes compuestos:

- 45 4-Amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1-metil-1H-indol-4-il}-N-metil-

bencenosulfonamida: (M+H)⁺ = 517; PF = 281-282 °C;

4-Amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-N*-metil-bencenosulfonamida:
(M+H)⁺ = 503; PF = 272-274 °C;

5 2,2-Dimetil-1-[2-(3-metil-1H-indazol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 334; ¹H RMN (DMSO): δ 9,07 (s), 8,51 (s), 2,58 (s) ppm; utilizando solamente el material de partida Sem-protegido como se ha preparado para el ejemplo 35, seguido de la deprotección como se describe más adelante.

10 [2-(1H-Indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona; (M+H)⁺ = 359; ¹H RMN (DMSO): δ 8,95(s), 8,47 (s), 1,62 (s) ppm; utilizando solamente el material de partida Sem-protegido como se ha preparado siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos y seguido de deprotección como se describe más adelante.

15 1-(2-Furan-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y se obtuvo sustituyendo el ácido 3-(1-pirrolidino)fenilborónico con ácido 3-furan borónico: p.f. 256-258 °C; EM m/z 270 (M+H).

El procedimiento general anterior fue seguido de la síntesis de los siguientes compuestos:

20 1-[2-(3-terc-Butil-5-metil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 350; PF = 234,9-236,1 °C

25 1-(2-Bifenil-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 356; PF = 219,9-221,1 °C

1-[2-(3-terc-Butoximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 366; PF = 202,0-203,0 °C

30 1-[2-(3-Isopropil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 322; PF = 197,0-198,0 °C

1-[2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 375;

2,2-Dimetil-1-(2-quinolin-5-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona (M+H)⁺ = 331; PF = 251,0-252,0 °C

35 1-[2-(3-Bromo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 358;

1-(2-Ciclopent-1-enil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 270; PF = 252,0-253,0 °C

40 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 360;

1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 332; PF = 233,0-234,0 °C

1-[2-(1H-Indazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 320; PF > 300 °C

45 2,2-Dimetil-1-[2-(2'-metil-bifenil-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 370

1-[2-(3-Hidroximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 310; PF = 208,0-210,0 °C

50 1-[2-(1H-Indazol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 320; PF = 286,0-287,0 °C

1-[2-(3-Acetil-4-hidroxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (En este caso el producto se formó por la eliminación de un carbono del boronato de cromen-4-ona por agua durante el transcurso de la reacción de Suzuki.) (M+H)⁺ = 338; PF = 237,9-242,1 °C

55 2,2-Dimetil-1-(2-quinolin-6-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona (M+H)⁺ = 331

2,2-Dimetil-1-[2-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 352

60 1-(2-Bifenil-4-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 356; PF = 275,0-277,0 °C

2,2-Dimetil-1-[2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5 H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 362; PF >300 °C

65 2,2-Dimetil-1-[2-(4-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 352; PF = 233,0-235,0 °C

2,2-Dimetil-1-[2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 407; PF = 207,0-

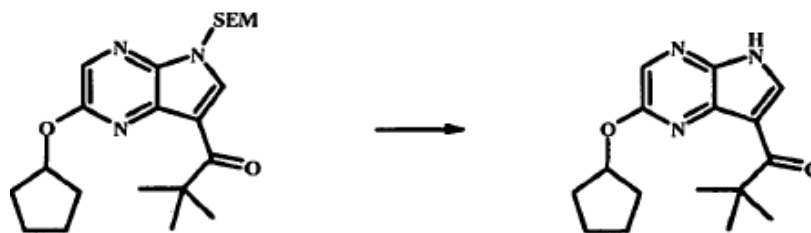
208,0 °C

3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-etil-benzamida (M+H)⁺ = 351; PF= 232,0-233,0 °C5 2,2-Dimetit-1-[2-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 334; PF = 255,0-256,0 °C

Tras la síntesis de boronatos a partir de los correspondientes compuestos bromo siguiendo el procedimiento general descrito en estos Ejemplos, se prepararon los siguientes compuestos:

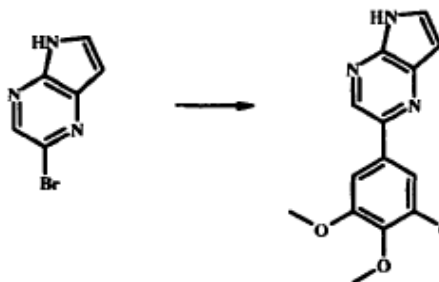
10 1-{2-[3-(3H-Imidazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 346; PF = 287,0-288,0 °C15 2,2-Dimetil-1-[2-(3-oxazol-5-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 347; PF = 259,0-260,0 °C3-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-oxo-propionitrilo En este caso el anillo isoxazol de 5-(3-bromo-fenil)-isoxazol se abrió durante la formación del boronato. (M+H)⁺ = 347.20 1-{2-[4-(1H-Imidazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 346; PF > 300 °C1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona (M+H)⁺ = 363; PF = 260,0-262,0 °C

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



25 Una solución de 1-[2-ciclopentiloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,017 g, 0,041 mmol) en 1 mL de diclorometano y 1 mL de ácido trifluoroacético se agitó durante 5 horas y después se concentró en un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice (0->40% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,012 g de un sólido blanco. La espectroscopía mediante 1H RMN indicó que este intermediario fue el aducto de formaldehído del producto deseado. El sólido se disolvió en 1 mL de etanol y la solución se trató con trihidrato de acetato de sodio (0,064 g, 0,47 mmol). La mezcla incolora se agitó durante 5 h y después se concentró. El residuo se repartió entre 5 mL de acetato de etilo y 5 mL de agua. La fase orgánica se lavó secuencialmente con 5 mL de agua y 5 mL de una solución saturada acuosa de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta 0,007 g (57%) de 1-(2-ciclopentiloxi-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido blanco ligeramente impuro.

Ejemplo 34.



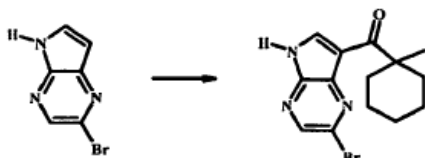
40 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina. 1,5g de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (7,57mmol, 1 eq.) y 1,76g de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (8,32mmol, 1,1 eq.) se disolvieron parcialmente en 47mL de 4:1 1,4-dioxano : agua. La mezcla se purgó con gas argón. Se añadieron 0,49g de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) paladio (1:1 complejo diclorometano, 0,6mmol, 0,08 eq.) y después 2,6g de carbonato de potasio (18,9mmol, 2,5eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. La reacción se trabajó mediante la adición de acetato de etilo, filtración a través de Celite y después la adición de agua y solución de bicarbonato de sodio al

filtrado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se lavaron con solución de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y evaporación el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) y después se recrystalizó a partir de acetato de etilo caliente/hexanos. Se obtuvo 1,75g (81 %) de producto.

Los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos se siguieron por la síntesis de los siguientes compuestos:

- 10 1-[2-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b] pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, PF = 267,0-268,0, (M+H)+=459;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, PF = 198,4-202,7, (M+H)+=409;
- 15 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, PF = 152,9-154,7, (M+H)+=409, (el éster borónico se preparó mediante la reacción de Mitsunobu de ácido 3-hidroxifenilborónico, éster de pinacol, y N-(2-hidroxietil)-morfolina);
- 20 4-{4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, PF = 241-247, (M+H)+=464;
- 4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, PF = 215,2-215,8, (M+H)+=464;
- 25 1-[2-(1H-Indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, (M+H)+=319, (preparado a partir de 1-[2-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona mediante el tratamiento con hidróxido sódico acuoso);
- 30 2,2-Dimetil-1-[2-(4-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, PF = 234-246, (M+H)+=364, (preparado, respectivamente, a partir de 4-{4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo o 4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo by tratamiento con HCl/dioxano);
- 35 2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, PF = 216-222, (M+H)+=364, (preparado, respectivamente, a partir de 4-{4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo o 4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo by tratamiento con HCl/dioxano);
- 40 2,2-Dimetil-1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, PF = 233,0-234,0, (M+H)+=351,
- 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, PF = 257,0-260,0, (M+H)+=407;
- 45 1-[2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, PF = 266,0-267,0, (M+H)+=406, (preparado, respectivamente, a partir de 4-{4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo o 4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo mediante reacción con anhídrido acético/DMF a 0°C);
- 50 1-[2-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, PF = 238,0-239,0, (M+H)+=406, (preparado, respectivamente, a partir de 4-{4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo o 4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo mediante reacción con anhídrido acético /DMF a 0°C); y
- 55 1-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, PF = 188-198, (M+H)+=288, (isolated from 1-(2-bromo-5-triisopropilsilanil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ol.

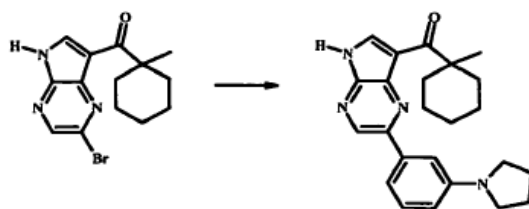
Ejemplo 35.



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

5 Una suspensión de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (104 mg, 0,53 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) se enfrió a 0 °C bajo N₂. Se añadió rápidamente cloruro de dietil aluminio (1M en hexanos, 1,57 ml, 1,57 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de 1-metil-ciclohexanocarbonilo (844 mg, 5,3 mmol) por goteo, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se paró con NaHCO₃ saturado acuoso. La solución bifásica se concentró, y el resto de solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite verdoso. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 20-50% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 144 mg (85%) de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona como un sólido amarillo claro. PF 198-199 °C, M+H = 322.

Ejemplo 36.



(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

20 Un tubo de microondas se cargó con (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclohexil)-metanona (95 mg, 0,29 mmol), ácido 3-pirrolidino fenilborónico (62 mg, 0,32 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) (19 mg, 0,02 mmol), y K₂CO₃ recién preparado (102 mg, 0,74 mmol). Dioxano (3 ml) y agua (0,7 ml) se añadieron, y la mezcla de reacción se metió al microondas a 150 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido marrón oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 10-50% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 70 mg (61%) de (1-metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido amarillo. PF 243-245,4 °C, M+H = 389.

El procedimiento general anterior fue seguido por la síntesis del siguiente compuesto:

30 (1-Metil-ciclohexil)-[2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (M+H)⁺ = 447; PF = 180,0-182,0 °C

Se prepararon los siguientes compuestos de forma análoga:

35 1-[2-(3-Amino-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona M+1 425 (Preparado utilizando 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona en lugar de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y calentando durante 10 minutos a 110 °C)

40 2,2-Dimetil-1-(2-tiofen-2-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona M+1 286, P.F. 282-283 °C (Calentado durante 10 minutos a 110 °C)

45 2-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo M+1 369, P.F. 198-199 °C (Calentado durante 10 minutos a 110 °C) utilizando los procedimientos descritos aquí, este compuesto se convirtió en 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona M+1 269, P.F. 269-271 °C

2,2-Dimetil-1-(2-tiofen-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona M+1 286, P.F. 268,8-272,9 °C (Calentado durante 10 minutos a 110 °C)

50 2,2-Dimetil-1-(2-oxazol-5-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona M+1 271, (se utilizó 4 equivalencias de 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-oxazol y se calentó 30 minutos a 130 °C)

55 2-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo M+1 370 y 2,2-dimetil-1-[2-(1H-pirrol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona M+1 270, P.F. >300 °C se aislaron ambos de la reacción con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo y calentando durante 10 minutos a 110 °C

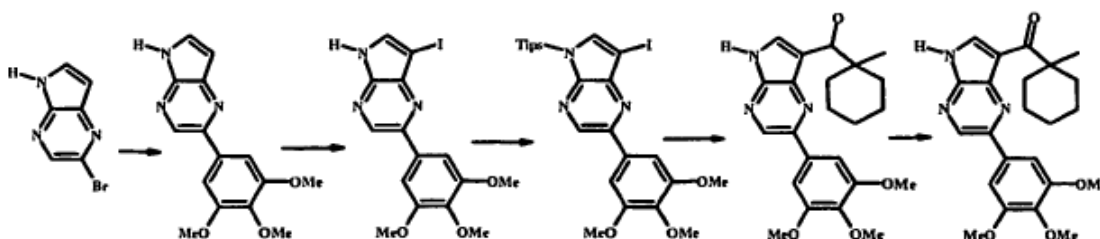
1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona M+1 426 (Calentado durante 10 minutos a 110 °C)

2,2-Dimetil-1-[2-(2H-pirazol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona M+1 270, P.F. 290-291 °C

5 [1-[2-(3-Amino-4-metil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona M+1 309 (Calentado durante 40 minutos a 120 °C)

10 [2,2-Dimetil-1-[2-(1H-pirrol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (Calentado durante 10 minutos a 110 °C, se añadieron otras 3 equivalencias de TIPS adicionales de ácido borónico protegido y 3,5 equivalencias de carbonato de potasio y se calentaron a 120 °C durante 20 minutos, el grupo protector TIPS se eliminó a temperatura ambiente utilizando los procedimientos generales como se ha descrito en estos Ejemplos) M+1 269, p.f. 286-287 °C

15 Ejemplo 37.



20 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina. Un frasco se cargó con 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b] pirazina (9,5 g, 48 mmol), ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (13,22, 62 mmol), y K₂CO₃ (19,9, 144 mmol). Se añadieron dioxano (213 ml) y agua (71 ml), y la solución se desgasificó al vacío bajo argón. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloro-paladio(II) (3,92 g, 4,8 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo (110 °C) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite utilizando diclorometano, y el filtrado se concentró proporcionando un aceite negro. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 5%-60% de EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 12,12 g (89%) de 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b] pirazina.

25 Ejemplo 38.

7-yodo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

30 A una mezcla a 0 °C de 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2,4 g, 8,4 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se añadió KOH (2 g, 36 mmol). Tras 20 min, se añadió yodo (3,2 g, 13 mmol) en porciones durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se vertió sobre tiosulfato sódico saturado acuoso a 0 °C (~300 mL). Se añadió agua helada (~100 mL) y se recogió el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó *in vacuo* a 60 °C para proporcionar 3,1 g (89%) de 7-yodo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como un sólido marrón. PF 230-232 °C, M+H = 412.

35 Ejemplo 39.

7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

40 Una solución de 7-yodo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (6,7 g, 16,29 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5M en tolueno, 35,85 ml, 17,9 mmol) por goteo. Tras la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató por goteo con cloro-triisopropil-silano (3,9 ml, 18,4 mmol), y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió cloro-triisopropil-silano (1,0 ml, 4,7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ NH₄Cl saturado acuoso. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 3-100% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 7,4 g (80%) de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como un sólido blanco. PF 156,5-157,2, M+H= 568.

45 Ejemplo 40.

(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanol

55 Una solución de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (247 mg, 0,435 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con *i*PrMgCl-LiCl (1M en tetrahidrofurano, 0,87 ml, 0,87

mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 minutos, y después se añadió rápidamente 1-metil-ciclohexanocarbaldehído (219 mg, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ NH₄Cl saturado acuoso. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 15-100% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 81 mg (45%) de (1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanol como un sólido amarillo pálido. M+H = 412.

Ejemplo 41.

10 (1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona. A una solución de (1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanol (81 mg, 0,196 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (125 mg, 0,295 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y 2:1 NaHCO₃ saturado acuoso:10% Na₂S₂O₃ acuoso. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 20-50% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 18 mg (22%) de (1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido blanco apagado. PF 246-247 °C, M+H = 439.

Los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos siguieron a la síntesis de los siguientes compuestos: 2-Metil-2-fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona: (M+H)⁺ = 5432; PF = 252-254 °C;

Ejemplo 42.

25

4-Metil-tetrahidro-tiopiran-4-carbonitrilo

4-Metil-tetrahidro-tiopiran-4-carbonitrilo. Una solución de tetrahidro-tiopiran-4-carbonitrilo (3,05 g, 24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en tetrahidrofurano, 26,4 ml, 26,4 mmol) por goteo. Tras 30 minutos de agitación, se añadió yodometano (1,8 ml, 29 mmol) por goteo. Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se paró con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite naranja. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 5-50% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 1,81 g (53%) de 4-metil-tetrahidro-tiopiran-4-carbonitrilo como un aceite incoloro.

Ejemplo 43.

40

4-Metil-tetrahidro-tiopiran-4-carbaldehído

Una solución de 4-metil-tetrahidro-tiopiran-4-carbonitrilo (893 mg, 6,3 mmol) en diclorometano anhidro (44 ml) se enfrió a -40 °C y se trató con hidruro de diisobutilaluminio (2,25 ml, 12,6 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -40 °C durante 2 horas y después se colocó en el congelador durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano / HCl 1N. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite incoloro. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 10-50% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 610 mg (67%) de 4-metil-tetrahidro-tiopiran-4-carbaldehído como un aceite incoloro.

Ejemplo 44.

50

(4-Metil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanol

Una solución de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina (400 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con nBuLi (2,23M en hexanos, 0,42 ml, 0,94 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 segundos y después se trató con una solución de 4-metil-tetrahidro-tiopiran-4-carbaldehído (0,305 mg, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml), por goteo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ saturado acuoso NH₄Cl. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite amarillento. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 3-100% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 97 mg (32%) de (4-metil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanol como un sólido amarillo pálido. M+H = 430.

Ejemplo 45.

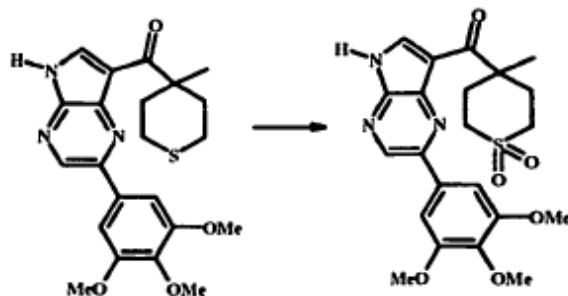
65

(4-Metil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

(4-metil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (4-metil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanol, siguiendo los mismos procedimientos generales de los Ejemplos 37-41. M+H = 428.

5

Ejemplo 46.



(4-Metil-1,1-dioxo-hexahidro-1-lambda*6*-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

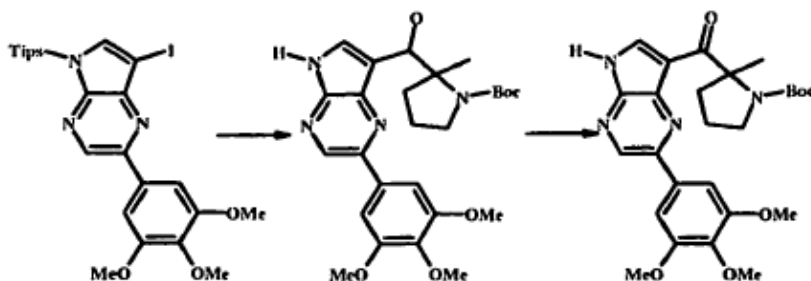
10

Una suspensión de (4-metil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (9 mg, 0,02 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml), MeOH (0,4 ml), y agua (0,2 ml) se trató con oxona (26 mg, 0,04 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 30% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 6 mg (62%) de (4-metil-1,1-dioxohexahidro-1-lambda*6*-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido blanco apagado. M+H = 460.

15

Ejemplo 47.

20



2-{ Hidroxi-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metil}-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

25

2-{Hidroxi-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metilo }-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó comenzando a partir de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y 2-formil-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (J. Org. Chem. 72 (15), 5608-5617, 2007) siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

Ejemplo 48.

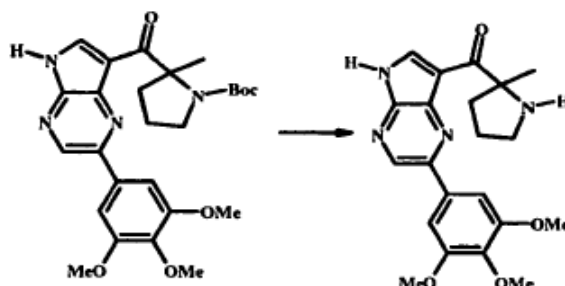
30

2-Metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

35

2-Metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó comenzando a partir de 2-{hidroxi-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metil}-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo los mismos procedimientos generales de los Ejemplos 37-41. M+H = 497.

Ejemplo 49.



(2-Metil-pirrolidin-2-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il] metanona

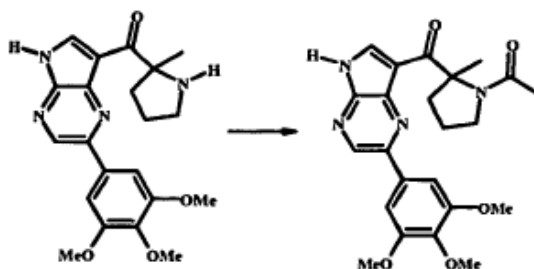
5

A una solución de 2-metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 0,04 mmol) en diclorometano anhidro (3,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13,5 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante dos días. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ Na₂CO₂ saturado acuoso. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 0,5:9,5:90 NH₄OH concentrado acuoso: MeOH: diclorometano como eluyente para proporcionar 10 mg (70%) de (2-metil-pirrolidin-2-il)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido amarillo claro. M+H = 397.

10

Ejemplo 50.

15

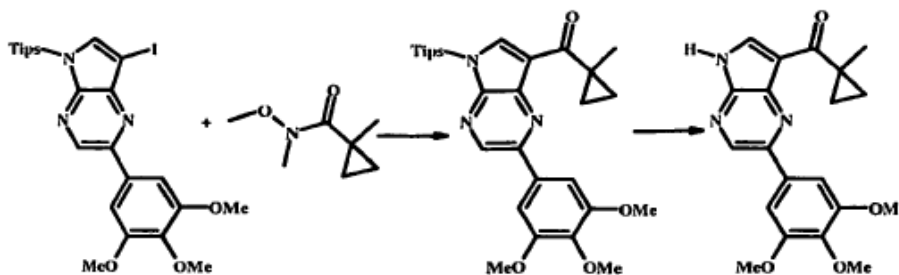


1-{2-Metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidin-1-il}-etanona

Una solución de (2-metil-pirrolidin-2-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (8 mg, 0,02 mmol) en diclorometano anhidro (0,3 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con anhídrido acético (2 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ NaHCO₃ saturado acuoso. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite marronoso. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 50% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 2 mg (17%) de 1-{2-metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidin-1-il}-etanona como un sólido amarillo claro. M+H = 439.

25

Ejemplo 51.



30

(1-Metil-ciclopropil)-[5-trisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

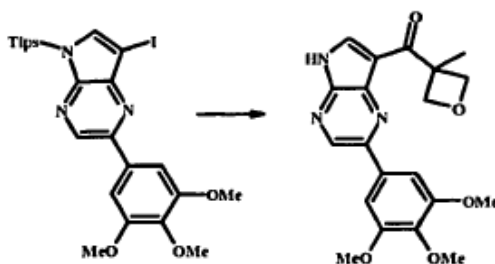
Una solución de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (116 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se enfrió a -78°C y se trató con nBuLi (2,13M en hexanos, 0,13 ml, 0,27 mmol) por goteo. La solución se agitó durante 30 segundos y se añadió metoximetil amida del ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico (88 mg, 0,61 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se paró con NaHO₄ saturado acuoso y después se repartió entre EtOAc/ salmuera. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 2-30% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 20 mg (19%) de (1-metil-ciclopropil)-[5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona.

Ejemplo 52.

(1-Metil-ciclopropil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

Una solución de (1-metil-ciclopropil)-[5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (20 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se trató con fluoruro de tetrabutil amonio (1M en tetrahidrofurano, 0,1 ml, 0,1 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre EMO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 70% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 10 mg (71%) de (1-metil-ciclopropil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido blanco. M+H = 368.

Ejemplo 53.



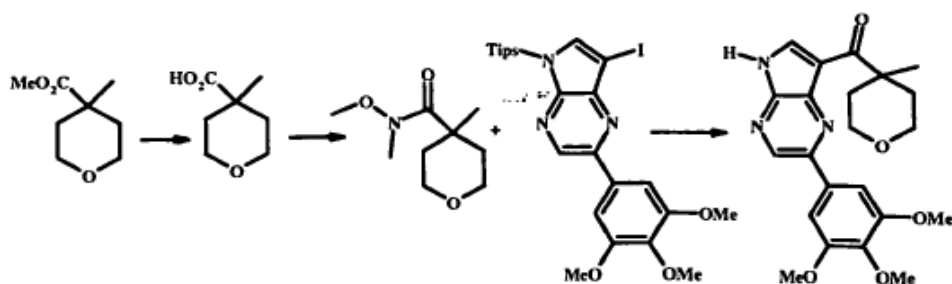
(3-Metil-oxetan-3-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

Una solución de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (200 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se enfrió a -78°C y se trató con nBuLi (2,13M en hexanos, 0,19 ml, 0,39 mmol) por goteo. La solución se agitó durante 30 segundos y se añadió 3-metil-oxetano-3-carbaldehído (106 mg, 1,1 mmol) en una porción. Tras agitar a -78°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se paró con NH₄Cl saturado acuoso y se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite amarillo.

Una solución del aceite bruto en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), se trató con fluoruro de tetrabutil amonio (1M en tetrahidrofurano, 0,7 ml, 0,7 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua y las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron.

El producto bruto se disolvió en diclorometano (10 ml), se trató con periodinano de Dess-Martin (300 mg, 0,7 mmol), y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de embudo, y el filtrado se recogió y se concentró proporcionando un sólido. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 70% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 7 mg (5%) de (3-metil-oxetan-3-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido blanco apagado. M+H = 384.

Ejemplo 54.



Ácido 4-metil-tetrahidro-piran-4-carboxílico

5

Una solución de 4-metil-tetrahidro-piran-4-carboxilato de metilo (3,64 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (136 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (4,83 g, 115 mmol) en agua desionizada (27 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche y después se repartió entre EtOAc/ agua. La fase acuosa se recogió y después se repartió entre EtOAc/ HCl 1N enfriado con hielo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando 3 gramos (90%) de ácido 4-metil-tetrahidro-piran-4-carboxílico.

10

Ejemplo 55.

Metoxi-metil-amida del ácido 4-metil-tetrahidro-piran-4-carboxílico

15

Una solución de ácido 4-metil-tetrahidro-piran-4-carboxílico en diclorometano (30 ml) y dimetilformamida (0,5ml) se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de oxalilo (0,97 ml, 11 mmol) por goteo. Tras agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando un semisólido amarillo.

20

El semisólido amarillo se suspendió en tetrahidrofurano anhidro, se enfrió a 0 °C, y se trató con clorhidrato de O,N dimetil-hidroxilamina (1,45 g, 15 mmol) en una porción seguido de la adición por goteo de trietilamina (3,1 ml, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se saturaron con sal, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 40-100% EtOAc en hexano como eluyente para proporcionar 900 mg (65%) de metoxi-metil-amida del ácido 4-metiltetrahidro-piran-4-carboxílico.

25

Ejemplo 56.

(4-Metil-tetrahidro-piran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2-il]-pirazino[2,3-b]pirazina-7-il]-metanona

(4-Metil-tetrahidro-piran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2-il]-pirazino[2,3-b]pirazina-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de 7-yodo-5-triisopropilsilil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-SH-pirrol-2-il]-pirazino[2,3-b]pirazina y metoxi-metil-amida del ácido 4-metiltetrahidro-piran-4-carboxílico siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 66, para proporcionar un sólido amarillo pálido. M+H = 412.

35

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

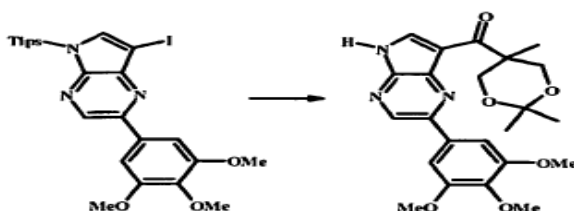
2,2-Dimetil-1-[2-(1H-pirrol-2-il)-5H-pirrol-2-il]-pirazino[2,3-b]pirazina-7-il]-propan-1-ona (purificado mediante recristalización simple a partir de acetonitrilo en lugar de repartir y cromatografía) M+1 269 PF, 269-271 °C.

40

Ejemplo 57.

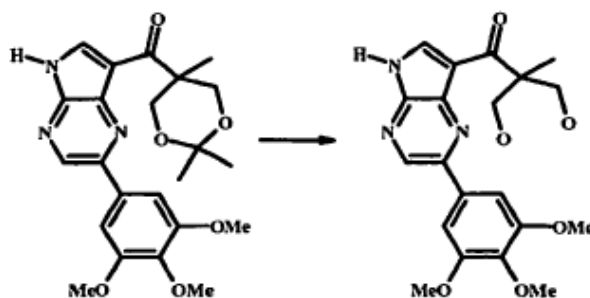
[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2-il]-pirazino[2,3-b]pirazina-7-il]-[2,2,5-trimetil-[1,3]dioxan-5-il]-metanona

45



5 [2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(2,2,5-trimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanona se preparó comenzando a partir de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos, pero la oxidación Dess-Martin se realizó antes de la desprotección de fluoruro de tetrabutil amonio. M+H = 442.

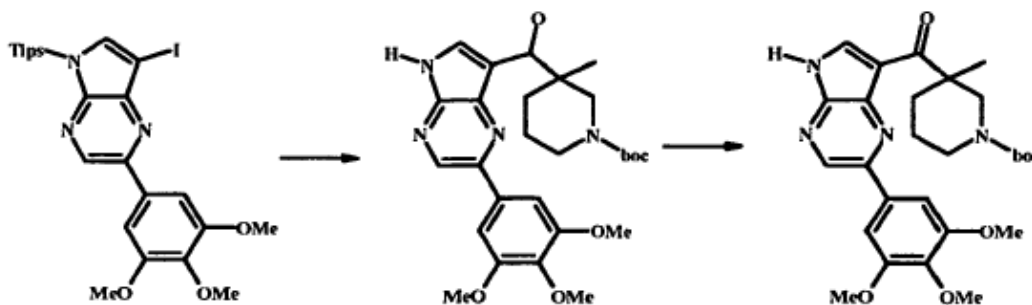
Ejemplo 58.



10 3-Hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

Una suspensión de [2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(2,2,5-trimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanona (30 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y MeOH (4 ml) se calentó utilizando una pistola de calor hasta alcanzar la homogeneidad. La mezcla de reacción se trató con HCl 1M (1,0 ml, 1,0 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró con 3 mL de solvente y después se repartió entre EtOAc/ NaHCO₃ saturado acuoso. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando 20 mg (73%) de 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona como un sólido amarillo pálido. PF 222-223 °C, M+H = 402.

20 Ejemplo 59.



3-{Hidroxi-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metil}-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

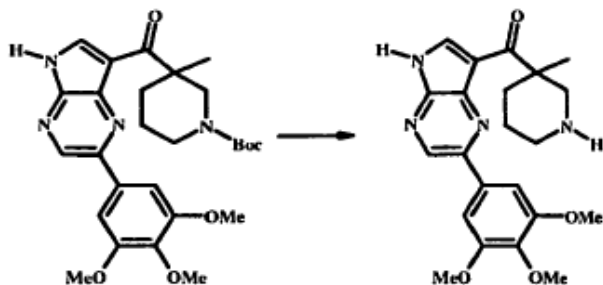
25 3-{Hidroxi-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metil}-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó comenzando a partir de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina y 3-formil-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (WO 2002024679) siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos.

30 Ejemplo 60.

3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 3-metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó comenzando a partir de 3-{hidroxi-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metil}-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo los mismos procedimientos generales de los Ejemplos 37-41. M+H 511.

Ejemplo 61.



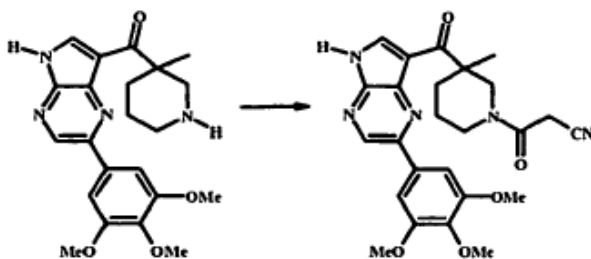
(3-Metil-piperidin-3-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

5

(3-Metil-piperidin-3-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de 3-metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo los procedimientos generales como se ha descrito en estos Ejemplos. M+H = 411.

Ejemplo 62.

10

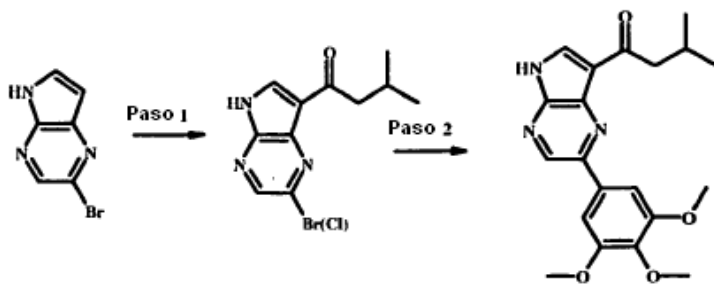


3-{3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrilo

Una solución de (3-metil-piperidin-3-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (11 mg, 0,27 mmol), benzotriazol-1-ol (4,0 mg, 0,03 mmol), ácido 2-cianoacético (3 mg, 0,04 mmol), y clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (6,0 mg, 0,03 mmol) en diclorometano anhidro se trató con trietilamina (0,01 ml, 0,08 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano/ agua y las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 0,25:4,75:95 NH₄OH concentrado acuoso: MeOH: diclorometano como eluyente para proporcionar 5 mg (42%) de 3-{3-metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrilo como un sólido amarillo claro. M+H 578.

20

Ejemplo 63.



25

3-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona

Paso 1

Se suspendió cloruro de aluminio (333 mg, 2,5 mmol) en 7,5 mL de dicloroetano en un vial de 20 ml para microondas. 2-Bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (100 mg, 0,5 mmol) se disolvió en 12,5 mL de dicloroetano con la ayuda de calor y sonicación y se añadió a la suspensión de cloruro de aluminio. El vial se tapó y se colocó bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió por goteo cloruro de 3-metil-butirilo (302 mg, 2,5 mmol). El vial se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1,5 horas, y después a 150 °C durante otras 1,5 horas. Se añadió metanol (2,5 ml) por goteo y los solventes se evaporaron utilizando un evaporador rotativo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina para proporcionar 57 mg de una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona y 1-(2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona. EM: (M-H)= 280 y (M-H)= 236.

Paso 2

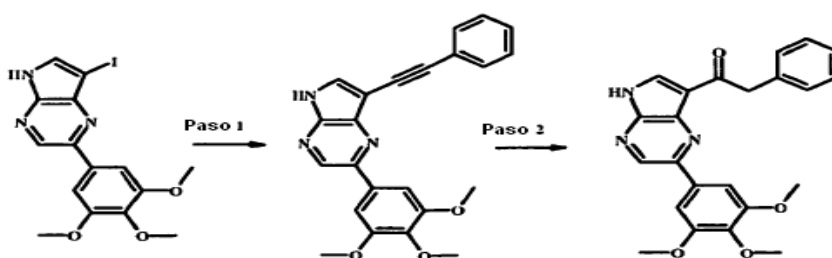
Una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona y 1-(2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona (55 mg), carbonato de potasio (95 mg, 0,69 mmol), ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (47 mg, 0,22 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (16 mg, 0,02 mmol) se colocó en un vial de 5 ml para microondas. El vial se tapó y se purgó con nitrógeno. Se añadió solvente (2 mL de dioxano acuoso 20%) y el vial se purgó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando un gradiente de 20% de acetato de etilo en hexanos hasta un 50% para proporcionar 30 mg de 3-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona. EM: (M+H)+=370, PF = 210,0-211,4°C.

Otros compuestos preparados utilizando Este procedimiento general:

- 25 Fenil-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona, (M+H)+ = 390;
 1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona, (M+H)+ = 328;
 30 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-metil-butan-1-ona (M+H)+ = 340, PF = 212,0-213,0;
 1-(5-Benzo[b]tiefen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metil-butan-1-ona, (M+H)+ = 335;
 1-[2-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-metil-butan-1-ona, (M+H)+ = 328 PF = 186,0-187,0;
 35 3-Metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona, (M+H)+ = 349 PF = 260,0-261,0;
 4-[7-(3-Metil-butiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida, (M+H)+ = 323;
 40 3-[7-(3-Metil-butiril)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida, (M+H)+ = 323;
 N-Metil-3-[7-(3-metil-butiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida, (M+H)+ = 337 PF = 243,0-244,0;
 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-4-metil-pentan-1-ona, (M+H)+ = 354;
 45 N,N-Dimetil 3-[7-(3-metil-butiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida, (M+H)+ = 351;
 3-Metil-1-(2-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-butan-1-ona, (M+H)+ = 280;
 50 1-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-metil-butan-1-ona, (M+H)+ = 338;
 1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-3-metil-butan-1-ona, (M+H)+ = 324.

Ejemplo 64.

55



2-fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanon

Paso 1

5 7-yodo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (500 mg, 1,22 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (43 mg, 0,061 mmol), y yoduro de cobre (6 mg, 0,031 mmol) se añadieron a un vial de microondas de 20 ml. El vial se tapó y se purgó con nitrógeno. Se añadieron etil benceno (0,4 ml, 3,6 mmol), trietilamina (5 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) a través del septo y el vial se purgó de nuevo con nitrógeno. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla bruta se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico diluido y agua/salmuera. La fase orgánica se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexanos y se filtró, se lavó con hexanos, y se secó para proporcionar 427 mg, de 7-feniletinil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina. EM: (M+H)⁺=386.

15 Paso 2

7-Feniletinil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (405 mg, 1,05 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (40 mg, 0,21 mmol) se colocaron en un vial de microondas de 20 ml con 14 mL de una mezcla 2:1 de metanol y acetona. La reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato saturado acuoso y agua, se secó y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo y hexanos, se filtró, y se secó para proporcionar 175 mg de 2-fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanon. EM: (M+H)⁺ = 404. PF = 226,0-227,0 °C.

Otros compuestos preparados utilizando este procedimiento general:

25

3,3-Dimetil-1-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona, (M+H)⁺ = 379;

3,3-Dimetil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona, (M+H)⁺ = 363;

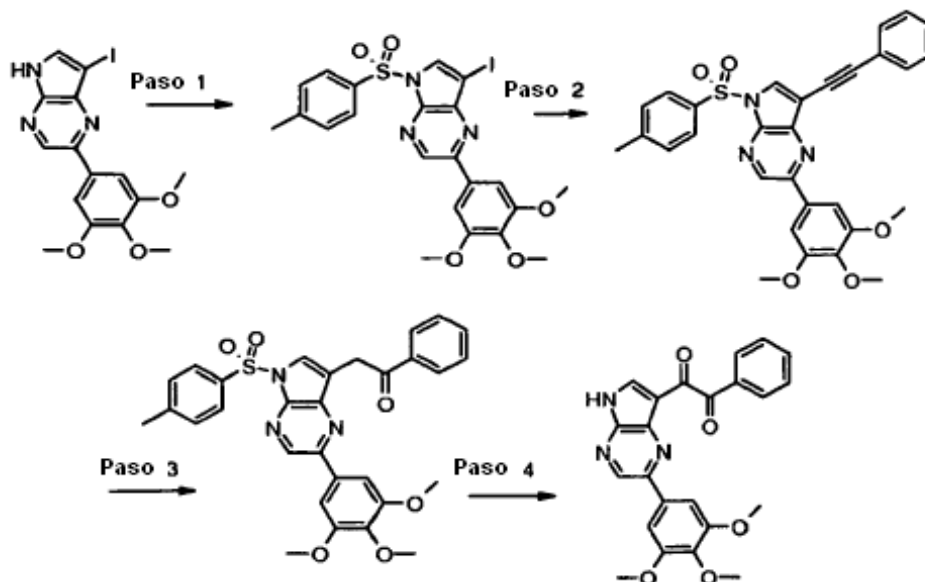
30

3,3-Dimetil-1-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona, (M+H)⁺ = 393;

3,3-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona, (M+H)⁺ = 384

Ejemplo 65.

35



1-fenil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etano-1,2-diona

Paso 1

40 7-yodo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (371 mg, 0,9 mmol) se suspendió en 5 mL de THF y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (43 mg, 1,08 mmol) y la suspensión se agitó durante 20 minutos. Se añadió cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (189 mg, 0,99 mmol), se retiró el baño de hielo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se

evaporó en un evaporador rotativo. El residuo se trituró con hidróxido de potasio 1M. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 480 mg de 7-yodo-5-(tolueno-4-sulfonyl)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina que se utilizó sin una posterior purificación.

5 Paso 2

7-yodo-5-(tolueno-4-sulfonyl)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (275 mg, 0,49 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (17 mg, 0,02 mmol), y yoduro de cobre (5 mg, 0,02 mmol) se colocaron en un vial de 5 ml de microondas. El vial se tapó y se purgó con nitrógeno. Trietilamina (0,35 ml, 2,45 mmol) y 2,5 mL de DMF se añadieron a través del septo y el frasco se purgó de nuevo con nitrógeno tres veces. Se añadió etinil-benceno (0,19 ml, 1,75 mmol) y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción bruta se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua dos veces, se secó y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía rápida utilizando un gradiente al 0% de acetato de etilo en hexanos hasta un 30% para proporcionar 195 mg de 7-feniletinil-5-(tolueno-4-sulfonyl)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina. EM: (M+H)⁺=540.

15

Paso 3

7-Feniletinil-5-(tolueno-4-sulfonyl)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (154 mg, 0,29 mmol), sulfato de mercurio (II) (127 mg, 0,43 mmol), ácido sulfúrico concentrado (0,031 ml, 0,58 mmol) y 3 mL de una mezcla 3:1 de acetona y agua se añadieron a un vial de microondas de 5 ml. La reacción se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante una hora. El solvente se evaporó y se añadieron acetato de etilo y carbonato sódico acuoso al residuo. La fase acuosa se eliminó utilizando un embudo de separación, la fase orgánica se lavó con agua dos veces, después se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida utilizando un gradiente de 0% de acetato de etilo en hexanos hasta un 30% para proporcionar 100 mg de 1-fenil-2-[5-(tolueno-4-sulfonyl)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etana como producto principal. EM: (M+H)⁺= 558.

25

Paso 4

1-Fenil-2-[5-(tolueno-4-sulfonyl)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etana (100 mg, 0,18 mmol) se suspendió en 4 mL de una mezcla 1:1 de THF y se añadió por goteo metanol e hidróxido de potasio 5N (0,180 ml, 0,9 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 2 horas. Los solventes se evaporaron utilizando un evaporador rotativo. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1M al residuo y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (50% acetato de etilo en hexanos) y la cromatografía rápida para proporcionar 4mg de 1-fenil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etano-1,2-diona. EM: (M+H)⁺=418.

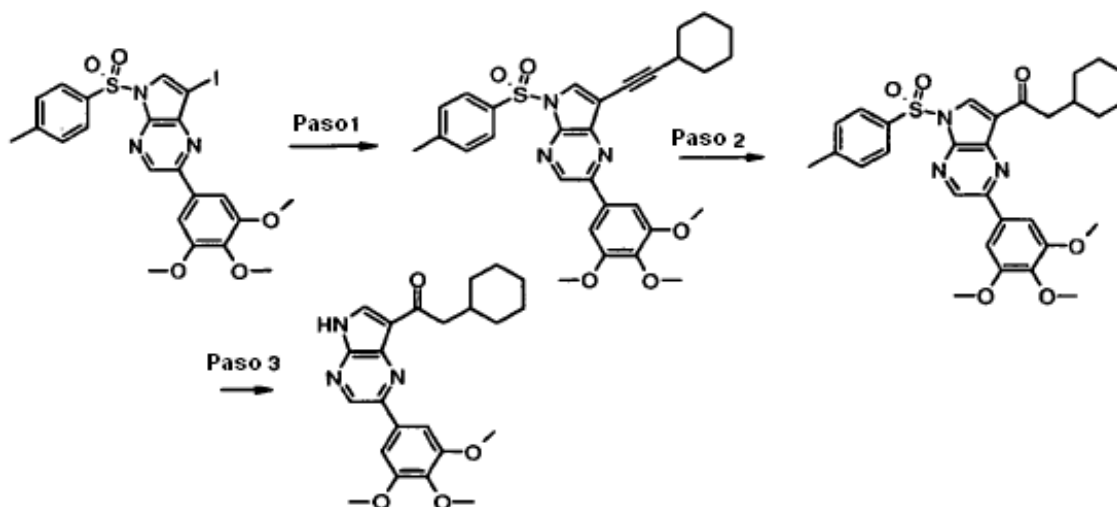
35

Otro compuesto se preparó utilizando este procedimiento general:

2-ciclohexil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etana

40

Ejemplo 66.



2-ciclohexil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etana

Paso 1

7-Ciclohexiletinil-5-(tolueno-4-sulfonil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina se preparó como en el Ejemplo 65, Paso 2, utilizando etinil-ciclohexano en lugar de etinil-benceno.

Paso 2

2-Ciclohexil-1-[5-(tolueno-4-sulfonil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona se preparó como en el Ejemplo 65, Paso 3.

Paso 3

2-Ciclohexil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona se preparó como en el Ejemplo 65, Paso 4. EM: (M+H)⁺=410.

Compuestos preparados utilizando la ruta *i*Pr-MgCl/LiCl Grignard descrita aquí, seguido del acoplamiento estándar de Suzuki:

2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirazol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, (M+H)⁺ = 346 PF = 219,3-221,1 °C;

2,2-Dimetil-1-[2-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, (M+H)⁺ = 362 PF = 260,9-264,4 °C;

2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, (M+H)⁺ = 346 PF = 277,0-278,0 °C;

1-[2-(3-Isopropenil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, (M+H)⁺ = 320.

Compuestos preparados utilizando el cloruro de dietilaluminio de la ruta Friedel Crafts descrita aquí, utilizando el intermediario 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona, seguido del acoplamiento estándar de Suzuki):

3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-*N*-metil-benzamida, (M+H)⁺ = 336 PF = 257,0-258,0 °C;

1-[2-(3-Metoximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, (M+H)⁺ = 324 PF = 143,0-144,0 °C;

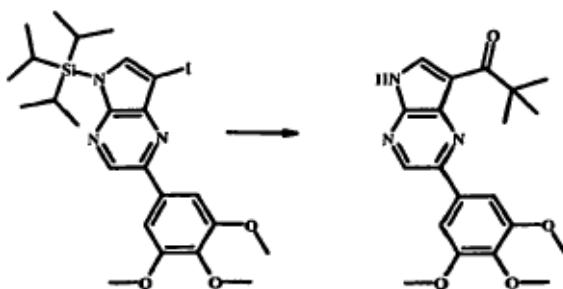
1-[2-(4-Metoximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, (M+H)⁺ = 324 PF = 191,0-192,0 °C;

N-Ciclopentil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida, (M+H)⁺ = 391 PF = 227,0-228,5 °C;

ácido 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico, (M+H)⁺ = 324;

1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, (M+H)⁺ = 296 PF = 267,0-268,0 °C.

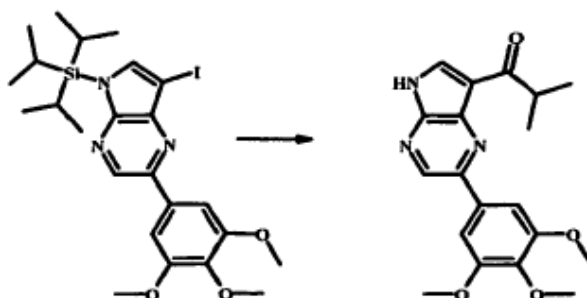
Ejemplo 67.



2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

Se utilizaron los procedimientos generales de los Ejemplos 40 y 41, en el que se utilizó 2,2-dimetil-propionaldehído en lugar de 1-metil-ciclohexanocarbaldehído. EM: 370 M+1, P.F. 240-241 °C.

Ejemplo 68.



2-Metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

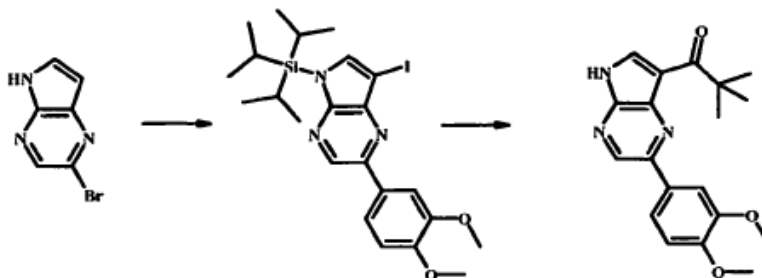
5 Se utilizaron los procedimientos generales de los Ejemplos 40 y 41, en el que se utilizó 2-metilpropanal en lugar de 1-metil-ciclohexanocarbaldehído. (M+H)⁺ = 356, P.F. 189-190° C.

Ejemplo 69.

10 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona

15 Se utilizaron los procedimientos generales de los Ejemplos 37-41, en el que se utilizó ácido 3,4-dimetoxifenilborónico en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico y con 3,3-dimetil-butiraldehído en lugar de 1-metil-ciclohexanocarbaldehído. (M+H)⁺ = 354.

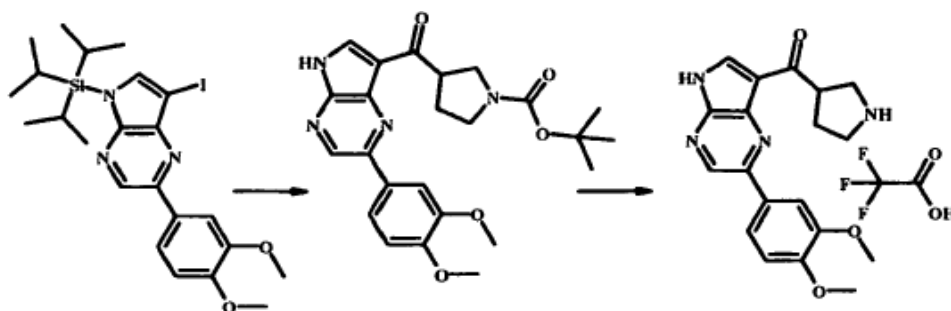
Ejemplo 70.



20 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

25 Se utilizaron los procedimientos generales de los Ejemplos 37-41, en el que se utilizó ácido 3,4-dimetoxifenilborónico en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico y 2,2-dimetil-propionaldehído en lugar de 1-metil-ciclohexanocarbaldehído. (M+H)⁺ = 340.

Ejemplo 71.



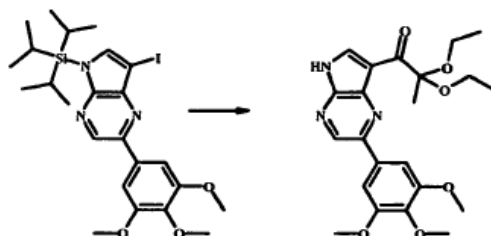
30 Pirrolidin-3-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona sal de trifluoroacetato

7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina 0,057 g, 0,1mM se colocó en un frasco de

secado en horno y se añadió 1 ml de THF anhidro. El frasco se enfrió en una solución de hielo seco acetona y se evacuó y se rellenó 3 veces con nitrógeno. Con una jeringa se añadió 0,061 mL de Buli 2,13M en solución de hexano (0,13mM, 1,3 eq.) y la mezcla amarilla se agitó durante 30 segundos y después se añadió con una jeringa 3-(Metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, 0,052gm, 0,2 mM, 2eq.) en una cantidad mínima de THF. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se eliminó del baño de hielo seco-acetona e inmediatamente se paró con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio.

Tras filtrar y concentrar, el aceite se redisolvió en THF y se añadió 0,2 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF. Tras 5 minutos la mezcla se concentró y se purificó en una placa de cromatografía preparativa de capa fina (Acetato de etilo/hexano) para proporcionar 3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. El 3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-SH-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se disolvió en 3 mL de diclorometano y 0,4 ml de ácido trifluoroacético se añadió y se agitó durante la noche. La solución se concentró y el sólido se secó durante la noche a 2 torr al vacío en un horno a 60°C para proporcionar 0,012g de pirrolidin-3-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona sal de trifluoroacetato. (M+H)⁺ = 383.

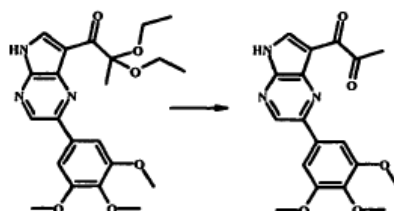
Ejemplo 72.



2,2-Dietoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

Se utilizaron los procedimientos generales de los Ejemplos 40 y 41, en el que se utilizó 2,2-dietoxipropionaldehído (JACS 126(9) 2660 (2004)) en lugar de 1-metil-ciclohexanocarbaldehído. (M+H)⁺ = 430, P.F. 198,2-201° C.

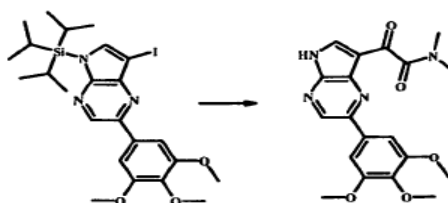
Ejemplo 73.



1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propano-1,2-diona

2,2-Dietoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (0,027mg, 0,06mM) se disolvió en 3 ml de diclorometano y 0,3 g de gel de sílice se añadió seguido de 0,03ml de solución acuosa de ácido cítrico al 10%. Tras agitar durante la noche se añadió 0,03 ml de ácido trifluoroacético y se agitó de nuevo durante la noche. A la mezcla naranja se añadió bicarbonato sódico acuoso, la mezcla se filtró y el gel de sílice se enjuagó con una mezcla de metanol/diclorometano (20/80). Los enjuagues se concentraron y el aceite se purificó en una placa de cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con metanol/diclorometano (4/96). El producto se disolvió en acetonitrilo para inducir la cristalización, se separó y se secó durante la noche a 2 torr en un horno de vacío a 60° C para proporcionar 1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propano-1,2-diona. (M+H)⁺ = 356.

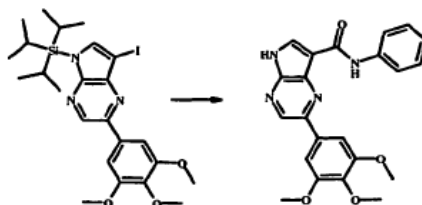
Ejemplo 74.



N,N-Dimetil-2-oxo-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-acetamida

Se utilizaron los procedimientos generales de los Ejemplos 37-41, en el que se utilizó la N,N-dimetil-2-oxoacetamida (WO 9005721) en lugar de 1-metil-ciclohexanocarbaldehído. (M+H)⁺ = 385, P.F. 227-228° C

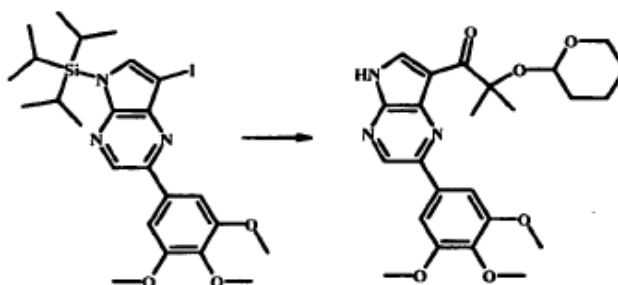
Ejemplo 75.



10 fenilamida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina 0,057 g, 0,1 mM se colocó en un recipiente secado al horno y se añadió 1 ml de THF anhidro. El recipiente se enfrió en una solución de acetona seca y se evacuó y rellenó 3 veces con nitrógeno. Con una jeringa se añadió 0,065 mL de Buli 2,13M en solución de hexano (0,14mM, 1,4 eq.) y la mezcla que ahora es amarilla se agitó durante 30 segundos y después se añadió fenilisocianato, 0,027 ml, 0,25 mM, 2,5 eq.). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se eliminó del baño de hielo seco-acetona e inmediatamente se paró con cloruro de amonio saturado acuoso. se añadió acetato de etilo y el material insoluble se eliminó mediante filtración y se descartó. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se enjuagaron tres veces con HCl 0,1M y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano). El producto se recrystalizó a partir de acetonitrilo y se secó a 2 torr en un horno de vacío a 60° C durante la noche para proporcionar fenilamida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico. (M+H)⁺ = 405.

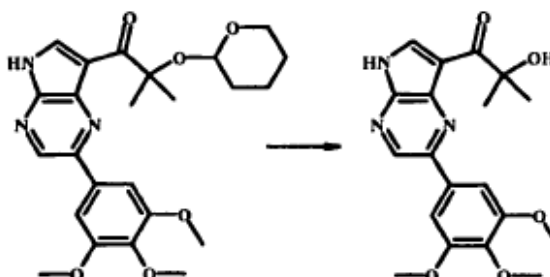
25 Ejemplo 76.



2-Metil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

30 Se utilizaron los procedimientos generales de los Ejemplos 37-41, en el que se utilizó 2-metil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propionaldehído (JOC 42(24) 3846 (1977)) en lugar de 1-metilciclohexanocarbaldehído. (M+H)⁺ = 456.

Ejemplo 77.

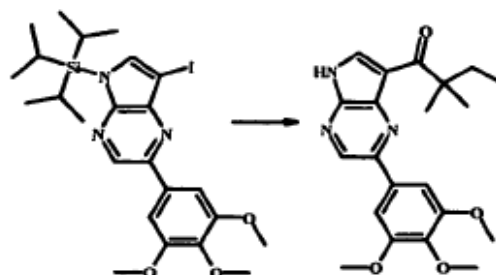


35

2-Hidroxi-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

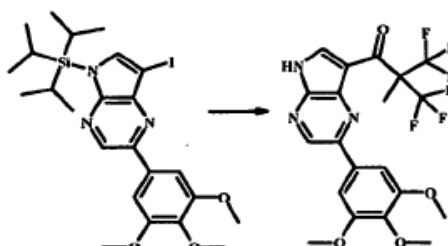
2-Metil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, 0,012 g, se mezcló con 0,8 ml de ácido acético, 0,4 ml de THF y 0,2 ml de agua y se calentó durante 90 minutos en un baño de aceite a 50° C. La mezcla se concentró, se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se extrajo y el sólido se secó durante la noche a 2 torr en un horno de vacío a 80° C para proporcionar 2-hidroxi-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. (M+H)+ = 372.

Ejemplo 78.



2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona Se utilizaron los procedimientos generales de los Ejemplos 37-41, en el que se utilizó 2,2-dimetil-butiraldehído en lugar de 1-Metil-ciclohexanocarbaldehído. (M+H)+ = 384.

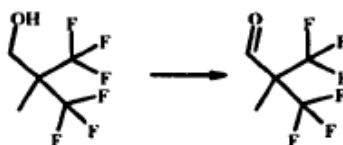
Ejemplo 79.



3,3,3-Trifluoro-2-metil-2-trifluorometil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazina 0,057 gm, 0,1mM se colocó en un recipiente secado al horno y se añadió 1 ml de THF anhidro. El frasco se enfrió en una solución de acetona-hielo seco y se evacuó y rellenó 3 veces con nitrógeno. Se añadió con una jeringa complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio, 1,3M, 0,23 ml, 0,3mM, 3eq, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió 3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionaldehído, 0,1 gm, 0,52 ml, 5,2eq., y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos en el baño de hielo seco-acetona y después 30 minutos en un baño de hielo. Se añadió cloruro de amonio saturado acuoso y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo que se secó sobre sulfato de magnesio y se extrajo en un aceite, 0,077 gm. El aceite se añadió a 2 ml de diclorometano junto con Periodinano de Dess-Martin, 0,085gm, 0,2mM y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se añadió 2 ml metanol, 2 ml THF y 1 ml agua y se calentó a 60°C durante veinte minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/hexano) y el producto se secó durante la noche a 2 torr en un horno de vacío a 75° C para proporcionar 3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. (M+H)+ = 478.

Ejemplo 80.



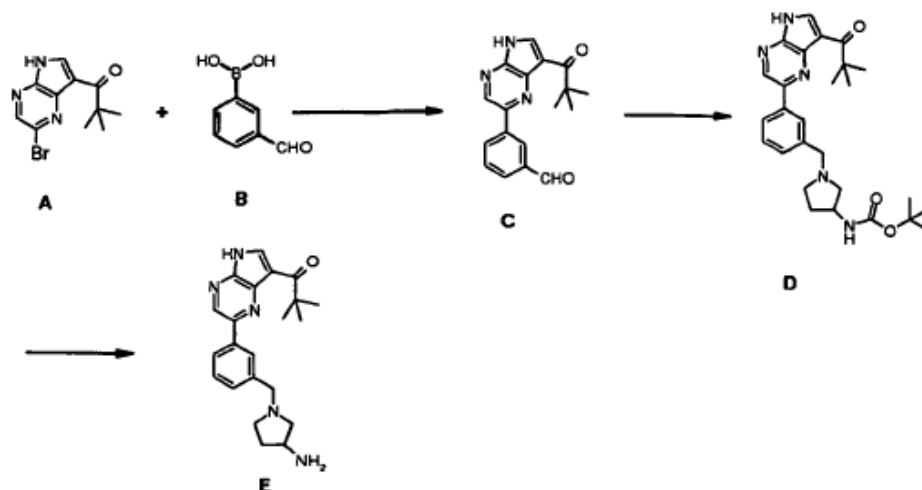
3,3,3-Trifluoro-2-metil-2-trifluorometil-propionaldehído:

3,3,3-Trifluoro-2-metil-2-trifluorometil-propan-1-ol, 1 gm, 5,1 mM, y periodinano de Dess-Martin, 4,3 gm, 10,2 mM, 2

eq. se añadió a diez mL de 1,1,1,3 tetracloroetano y la mezcla se agitó durante varias horas. Se añadió una cabeza de destilación de ruta corta y el frasco receptor se enfrió en un baño de hielo seco-acetona. La mezcla se calentó a 100 ° C y la presión disminuyó a 180 Torr. El producto deseado 3,3,3-Trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionaldehído se condensó en el frasco receptor y se utilizó sin una posterior purificación en la reacción anterior.

5

ESQUEMA A



Ejemplo 81.

10

Preparación de C:

La mezcla de reacción que contenía 0,563g (2 mM) de bromopirazina A, 0,45g (3 mM) de ácido borónico B, 3 ml (6 mM) de 2 M solución acuosa de carbonato sódico, y 0,141g (0,2 mM) de bis trifenilfosfina dicloruro de paladio en 10 mL de THF desgasificado se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se retiró bajo presión reducida. La trituración con EtOAc-hexanos (1:3) proporcionó el producto deseado C como un sólido de color naranja (0,429g , 70%) PF 219-220 °C.

15

20 Procedimiento general para la Preparación de D:

(Ejemplo utilizando 3-amino-boc-pirrolidina)

A la mezcla de reacción que contenía 0,461g (1,5 mM) de aldehído C, se añadió 0,419g (2,25 mM) de N-metilpiperazina, aproximadamente 300 mg de filtros moleculares recién activados 4 A, una gota de ácido acético en 6 mL de cloroformo, 0,508 mg (1,8 mM) de cianoborohidruro de tetrabutilamonio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó secuencialmente con una solución al 5% de carbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (10-50% 60:10:1CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH-CH₂Cl₂) para proporcionar 0,357 g (50%) de la deseada amina D, PF 179-180 °C.

25

30

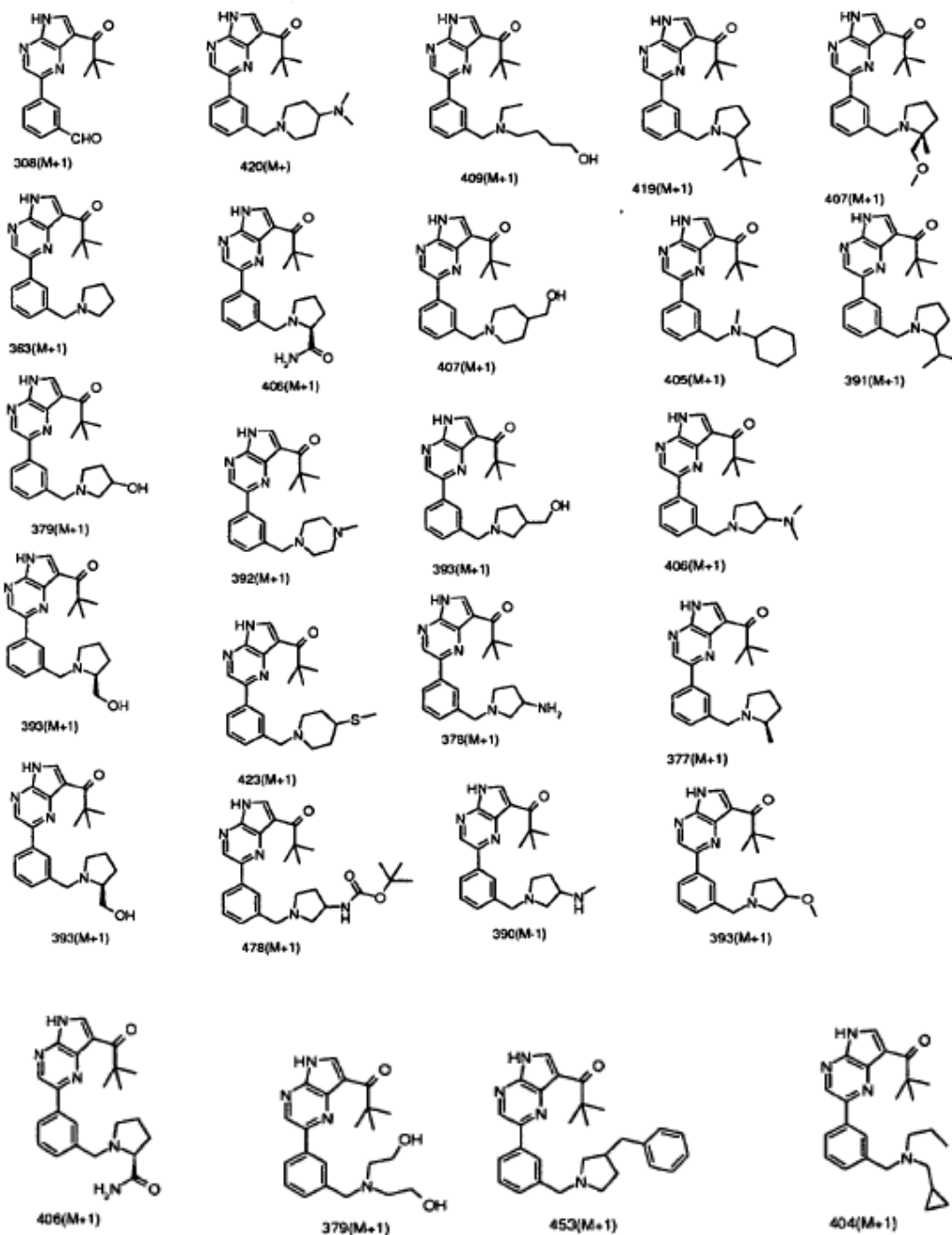
Procedimiento general para la Preparación de E:

(Ejemplo utilizando 3-amino-boc-pirrolidina producto D)

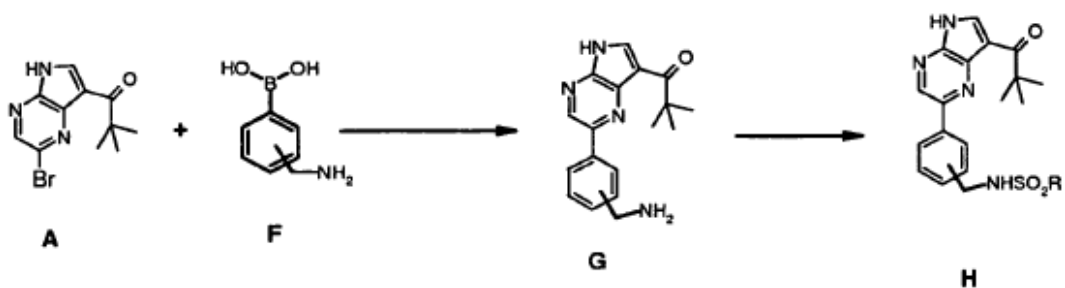
Una solución de 0,293 g (0,613 mM) en 10 mL de hexafluoroisopropanol se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cromatografió sobre columna de gel de sílice (20-60% 60:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH -CH₂Cl₂). La cristalización a partir de EtOAc-Hexanos proporcionó E como un sólido blanco (0,129 g, 56%), PF 135-138 °C.

40

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el procedimiento anterior.



Esquema B



Ejemplo 82.

Preparación general de F:

5 (ejemplo utilizando ácido 3-metilamino-benceno borónico)

La mezcla de reacción que contenía 0,563g (2 mM) de bromopirazina A, 0,45g (2,4mM) de ácido 3-metilamino-benceno borónico sal HCl F, 0,697g (6 mM) de K₂CO₃, y 0,163g (0,2 mM) de Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ en 15 mL de dioxano desgasificado y 3 mL de agua, se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla
10 de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo marrón oscuro se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (2-10 % MeOH-CH₂Cl₂). El producto en trituración con tolueno proporcionó un polvo marrón (0,310g , 50%). Este compuesto se utilizó en el siguiente paso.

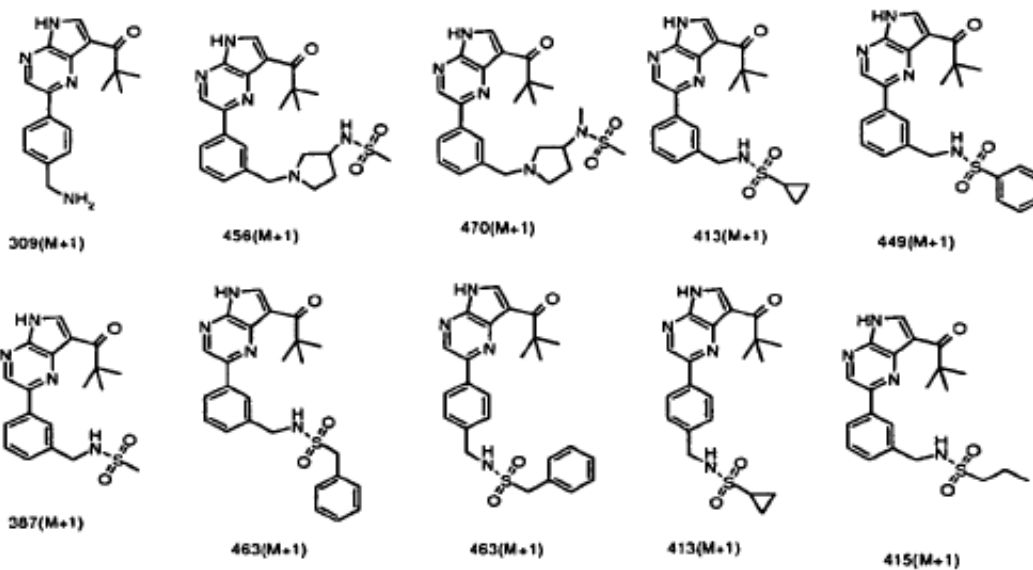
15 Preparación general de H:

(ejemplo utilizando cloruro de metanosulfonilo)

Una mezcla que contenía 100 mg (0,32mM) de aminopirazina G y 0,17ml (1,2mM) de trietilamina en 5 ml de diclorometano se agitó en un baño de hielo. Se añadió a este 0,025m (0,32mM) de cloruro de metanosulfonilo por
20 goteo y se agitó enfriado durante tres horas seguido de la adición de agua. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en diclorometano, entonces los orgánicos se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó y el solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% 60:10:1 CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH -CH₂Cl₂) para proporcionar H como un sólido blanco (71mg, 57%).

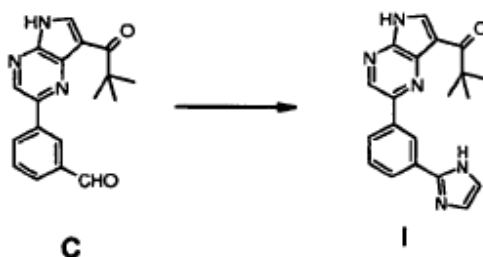
25

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los procedimientos anteriores:



Esquema C

30



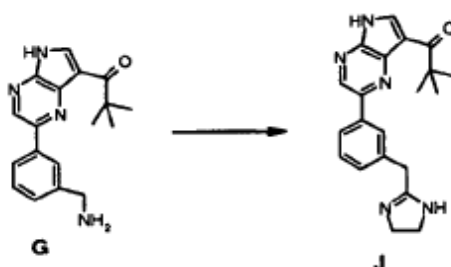
Ejemplo 83.

Preparación de I:

- 5 Una mezcla que contenía 0,307g (1 mM) de aldehído C, 0,158g (2 mM) de bicarbonato de amonio 0,145g (1 mM) de solución acuosa de glicoxal al 40% en 4 mL de THF y 1 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS indicó solamente una conversión del 12% en el producto deseado. Se añadieron otros 0,158g de bicarbonato de amonio y 0,145g de solución de glicoxal y la agitación continuó durante otras 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y el solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% 60:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH -CH₂Cl₂) para proporcionar 53 mg de I como un sólido amarillo claro. PF 287-290 °C, 346(M+1).
- 10

Esquema D

15



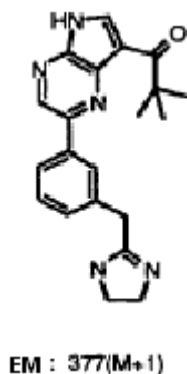
Ejemplo 84.

Preparación de J:

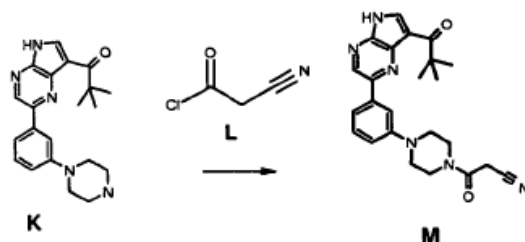
- 20 La mezcla de reacción que contenía 100mg (0,32mM) de aminopirazina G y 40 mg (0,38mM) de 2-cloro-2-imidazolina en 2 ml de isopropanol se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 24 horas. Se añadieron 40mg (0,38mM) adicionales de 2-cloro-2-imidazolina en 1 ml de isopropanol y la mezcla de reacción se agitó durante tres días adicionales, después se subió la temperatura a 80 °C y continuó la agitación durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (10-50% 60:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH -CH₂Cl₂) para proporcionar 55mg (46%) de la amina J deseada como un sólido marrón claro.
- 25

El siguiente compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento anterior:

30



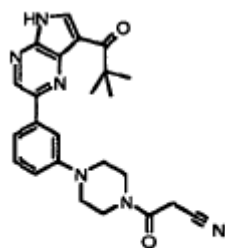
Esquema E



Ejemplo 85.

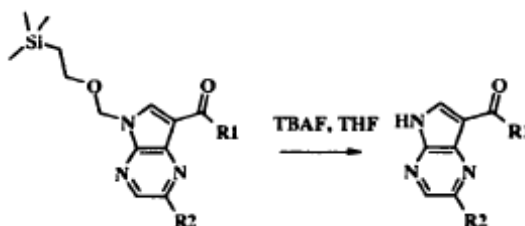
- 5 Una mezcla de reacción de 335mg (0,89mM) de piperazina K, (Preparado como en el esquema I), y 0,37ml (2,7mM) de trietilamina en 10 ml de diclorometano se agitó en un baño de hielo y después se trató con 4,6ml (1,1mM) de una solución 0,24M de L en diclorometano, (Preparado mediante el tratamiento de ácido cianoacético con cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción anterior se agitó en un baño de hielo durante tres horas, después se diluyó con agua.
- 10 La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y el extracto orgánico se lavó con salmuera. El extracto de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida y después se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (0-50% 60:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH -CH₂Cl₂). Proporcionó M como un sólido blanco (210mg, 53%).

- 15 El siguiente compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento anterior:



EM: 445(M+1)

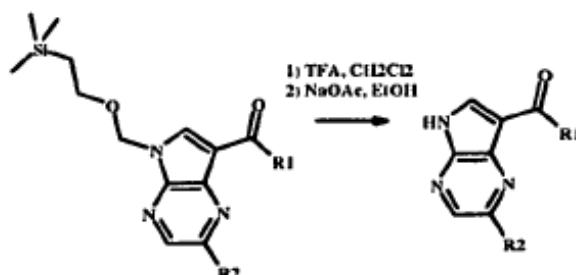
Ejemplo 86. Desprotección de TBAF



- 20 1-[2-(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-5H-pirrol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona:

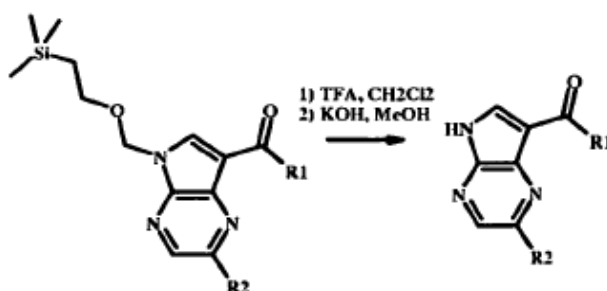
- 25 A una solución de 1-[2-(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (270 mg, 0,599mmol) en 7 mL de THF se añadió 5,99mL (5,99mmol) de TBAF 1,0 M en THF. Se calentó la mezcla a 85 °C durante 2 h. La reacción se paró con 5mL de acetona y 15ml de NaHCO₃ saturado acuoso después se diluyó con acetato de etilo y agua y se repartió. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La recristalización a partir de diclorometano proporcionó 153,3 mg (rendimiento del 80%) de 1-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5H-pirrol-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido blanco.

Ejemplo 87. Desprotección de TFA/ NaOAc



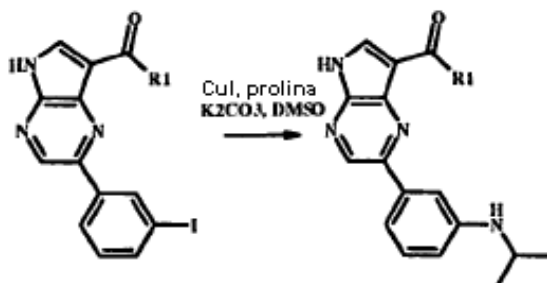
1-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona: Una solución de 1-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,2562 g, 0,535 mmol) en 2 mL de diclorometano y 2 mL de ácido trifluoroacético se agitó durante 5 h después se concentró en un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 2 mL de etanol y la solución se trató con acetato de sodio trihidrato de (0,13g, 9,55mmol). La cromatografía sobre gel de sílice (0->50% 60:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH /diclorometano) proporcionó 0,1626g (rendimiento del 87%) de 1-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona como un sólido amarillo.

Ejemplo 88. Desprotección de TFA/ KOH



1-[2-(3-Ciclopentilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona: Una solución de 1-[2-(3-ciclopentilamino-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,1781g, 0,361mmol) en 1mL de diclorometano y 1mL de ácido trifluoroacético se agitó durante 3 h después se concentró en un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 1mL de metanol y la solución se trató con hidróxido de potasio (0,24g; 4,34mmol). La cromatografía preparativa en capa fina (50% 60:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH / diclorometano) proporcionó 0,070g (rendimiento del 53%) de 1-[2-(3-ciclopentilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo.

Ejemplo 89. Acoplamiento de CuI/prolina

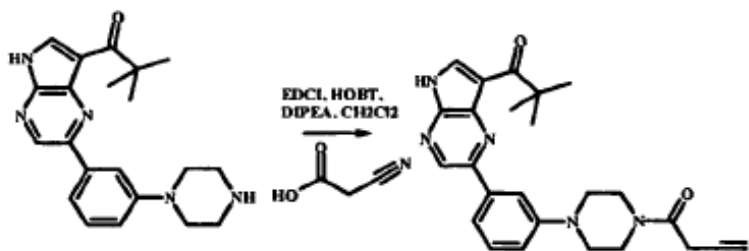


1-[2-(3-Isopropilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

Se añadió DMSO (1,5 mL) a una mezcla de yoduro de cobre (10,6 mg; 0,056 mmol), d,l-prolina (12,8 mg; 0,11 mmol), carbonato de potasio (113 mg; 0,81 mmol), y 1-[2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (150 mg; 0,37 mmol). Se añadió isopropil amina (0,315 mL; 0,219g, 3,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C (baño de aceite) durante 24 h. La mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo 3 veces con

EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo. La HPLC preparativa proporcionó 6,1mg (rendimiento del 5%) de 1-[2-(3-Isopropilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo

5 Ejemplo 90. Acoplamiento de EDCI/ HOBt



3-(4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo

- 10 Se añadió diclorometano (1mL) a una mezcla de EDCI (0,181g, 0,945mmol), monohidrato de HOBt (0,128g, 0,945mmol), ácido cianoacético (0,060g, 0,71mmol), y 2,2-dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (0,1718g, 0,473mmol) bajo argón. Se añadió posteriormente diisopropiletamina (DIPEA, 0,41mL; 0,304g, 2,36mmol) y la reacción se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se paró con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre
- 15 MgSO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía preparativa en capa fina proporcionó 0,0402g (rendimiento del 20%) de 3-(4-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo como un sólido blanco apagado.

Datos de caracterización para los compuestos finales

- 20 1-[2-(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-trifluorometil-5, 6-dihidro-8H-[1,2,4] triazolol [4,3-a] pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2, 3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

- 25 El producto se aisló como un sólido blanco, 0,0204g, rendimiento del 57%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 10,95 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J=3,1Hz), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,45 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,36 (d, 1H, J=7,6Hz), 4,11 (t, 2H, J=5,4Hz), 3,93 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,97 (t, 2H, J=5,6Hz), 1,46ppm (s, 9H). EM (E/I): 484 (M+H)

- 30 1-[2-[3-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolol[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

- 35 El producto se aisló como un sólido blanco, 0,0245g, rendimiento del 43%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,50 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,43 (d, 1H, J=7,5Hz), 4,12 (t, 2H, J=5,5Hz), 3,96 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,99 (t, 2H, J=5,4Hz), 1,56 ppm (s, 9H). EM (E/I): 416 (M+H)

2,2-Dimetil-1-[2-[4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolol[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

- 40 El producto se aisló como un sólido blanco apagado, 0,0141 g, rendimiento del 31 %. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 9,86 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J=3,2Hz), 8,13 (d, 1H, J=8,3Hz), 4,18 (t, 2H, J=5,5Hz), 3,98 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,02 (t, 2H, J=5,3Hz), 1,57 ppm (s, 9H). EM (E/I): 484 (M+H)

4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-1,5-dimetilpiperazin-2-ona

- 45 El producto se aisló como un sólido blanco, 0,0096g, rendimiento del 33%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,77 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,56 (t, 1H, J=8,0Hz), 7,42 (t, 1H, J=8,0Hz), 6,92 (t, 1H, J=8,8Hz), 4,15 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,43 (d, 2H, 6,3Hz), 1,26 ppm (d, 3H, 6,2Hz). EM (E/I): 406 (M+H)

- 50 [2-(3-Ciclopentilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona

- 55 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0275g, rendimiento del 80%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 10,21(s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (t, 1H, J=7,9Hz), 6,69 (m, 1H), 3,92 (quinteto, 1H, J=6,3Hz), 2,56 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,8-1,2 (m, 14H), 1,57 (s, 3H). 13C-RMN (CDCl₃, 76MHz): 203,3, 149,7, 149,4, 141,7, 139,5, 138,0, 136,3, 135,7, 130,8, 118,4, 116,5, 115,6, 112,1, 55,9, 48,8, 35,9, 34,7, 27,3, 25,1, 24,4, 24,3 ppm. EM (E/I):

ES 2 372 908 T3

403 (M+H). PF = 190-192°C.

{2-[3-(Ciclopentil-metil-amino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metilciclohexil)-metanona

- 5 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0097g, rendimiento del 84%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 9,74 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 4,34 (quinteto, 1H, J=8Hz), 2,91 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,8-1,2 (m, 13H), 1,57 (s, 3H). EM (E/I): 417 (M+H).

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

- 10 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,070g, rendimiento del 53%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,79 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (t, 1H, J=7,7Hz), 6,69 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,9-1,4 (m, 6H), 1,59 (s, 9H). EM (E/I): 363 (M+H). PF = 207-209°C

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

- El producto se aisló como un sólido amarillo y mezcla de diastereómeros, 0,0232g, rendimiento del 37%, 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,70 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,95-1,4 (m, 6H), 1,54 ppm (s, 9H). IR (KBr): 3412, 2961, 2871, 1636, 1606, 1384, 1089 cm⁻¹. EM (E/I): 379 (M+H). PF = 178-180°C

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

- 25 El producto se aisló como un sólido amarillo claro, 0,018g, rendimiento del 85%. 1H-RMN (MeOD, 400MHz): 8,62 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,37 (t, 1H, J=7,89Hz), 6,99 (dd, 1H, J=8,13, 2,46Hz), 4,45 (q, 1H, J=6,9Hz), 3,8-3,35 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 1,8-1,2 (m, 8H), 1,57 (s, 3H), 1,43 ppm (d, 3H, J=7,0Hz). EM (E/I): 432 (M+H).

1-(2-[3-[4-(2-Hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona

- 30 El producto se aisló como un sólido blanco, 0,0056g, rendimiento del 20%. 1H-RMN (CD₃OD, 400MHz): 8,82 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=4,5Hz), 7,89 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,56 (s, 9H). EM (E/I): 422 (M+H)

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

- 35 El producto se aisló como un sólido blanco, 0,0562g, rendimiento del 61%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,85 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,40 (s, 1H), 7,32 (t, 1H, J=7,9Hz), 6,62 (d, 1H, J=7,4Hz), 4,33 (s, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,77(m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,6-2,5 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,55 ppm (s, 9H). EM (E/I): 378 (M+H). PF = 223-225°C.

- 40 2,2-Dimetil-1-(2-[3-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona

- 45 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,054g, rendimiento del 83%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,84 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,62 ppm (s, 1H). EM (E/I): 365 (M+H). PF = 212-214 °C

1-(2-[4-[4-(2-Hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona

- 50 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,017g, rendimiento del 20%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 9,72 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,05 (d, 2H, J=8,9Hz), 4,25 (d, 2H, J=4,4Hz), 3,89 (t, 2H, J=4,9Hz), 3,49 (t, 2H, J=4,6Hz), 3,32 (m, 4H), 2,82 (br s, 1H), 1,57 ppm (s, 9H). IR (KBr): 3432, 1653, 1559, 1521, 1457, 1385, 1229, 1086, 528, 518, 507, 495, 485, 474, 462, 409 cm⁻¹. EM (E/I): 422 (M+H).

1-(2-[4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona

- 55 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0137g, rendimiento del 30%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,73 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,05 (d, 2H, J=9,0Hz), 3,70 (t, 2H, J=5,4Hz), 3,34 (t, 2H, J=5,1Hz), 2,72 (t, 2H, J=4,9Hz), 2,65 (t, 2H, J=5,2Hz), 1,58 ppm (s, 9H). IR (KBr): 3431, 2926, 1653, 1636, 1540, 1521, 1457, 1385, 1228, 1087, 467, 426, 415 cm⁻¹. EM (E/I): 408 (M+H). PF = 211-213 °C.

- 60 1-[2-(3-Isopropilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

- 65 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0061g, rendimiento del 5%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,79 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,29 ppm (d, 6H, J=6,1Hz). EM (E/I): 337 (M+H).

1-{2-[3-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

5 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0186g, rendimiento del 26%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,80 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,45 (t, 1H, J=8,0Hz), 7,04 (m, 1H), 3,44 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 1,58 ppm (s, 9H). EM (E/I): 442 (M+H). PF = 243-245 °C.

1-{2-[4-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

10 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0186g, rendimiento del 24%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J=8,6Hz), 7,07 (d, 2H, J=8,7Hz), 3,49 (m, 8H), 2,85 (s, 3H), 1,56 ppm (s, 9H). IR (KBr): 3427, 2868, 1644, 1609, 1521, 1455, 1417, 1397, 1385, 1324, 1233, 1159, 1120, 957, 779, 517 cm⁻¹. MS(E/I): 442 (M+H). PF= 288-290 °C.

1-(2-{3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

15 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0234g, rendimiento del 48%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,78 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,73 (t, 2H, J=5,3Hz), 3,34 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 2,66 (t, 2H, J=4,6Hz), 1,58 ppm (s, 9H). EM (E/I): 408 (M+H). PF =103-105 °C.

1-{2-[3-((cis)-2-Hidroxi-ciclopentilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

20 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0158g, rendimiento del 32%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,76 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J=7,3Hz), 7,31 (t, 1H, J=7,8Hz), 6,77 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,74 (br s, 1H), 2,2-1,6 (m, 6H), 1,57 ppm (s, 9H). EM (E/I): 379 (M+H). PF = 115-117 °C.

1-{2-[3-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

30 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0087g, rendimiento del 26%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,77 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 7,33 (t, 1H, J=7,7Hz), 6,70 (d, 1H, J=8,0Hz), 3,81 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,43 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,57 ppm (s, 9H). EM (E/I): 456 (M+H). PF = 264-266 °C.

3-(4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo

35 El producto se aisló como un sólido blanco apagado, 0,0402g, rendimiento del 20%. 1H-RMN (d-DMSO, 300MHz): 8,99 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,66 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,41 (t, 1H, J=8,0Hz), 7,08 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,7-3,2 (m, 8H), 1,50 ppm (s, 9H). EM (E/I): 431 (M+H). PF = 240-242 °C.

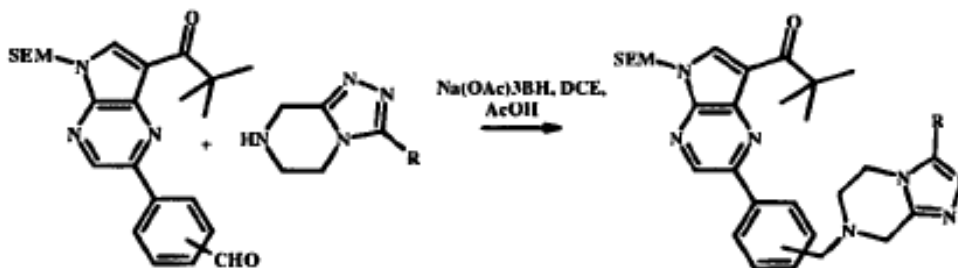
1-{2-[3-((trans)-2-Hidroxi-ciclopentilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

40 El producto se aisló como un sólido amarillo, 0,0236g, rendimiento del 47%. 1H-RMN (CDCl₃, 400MHz): 8,70 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,54 ppm (s, 9H). EM (E/I): 379 (M+H). PF = 103-105°C.

Ácido (4-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-acético

45 El producto se aisló como un sólido blanco apagado, 0,082g, rendimiento del 75%. 1H-RMN (CD₃OD, 400MHz): 8,83 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,55-3,4 (m, 8H), 1,43 ppm (s, 9H). EM (E/I): 422 (M+H). PF = 188-190°C.

50 Ejemplo 91. Preparación de bencil triazolopirazinas



1-{2-[3-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-

b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

A una solución de 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzaldehído (0,150g, 0,3428mmol) y 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,064g, 0,514mmol) en 1,2mL de dicloroetano se añadió 1,2mL de ácido acético y 0,109g de triacetoxiborohidruro de sodio (0,54mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de parar con Na_2CO_3 saturado acuoso. La mezcla de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo, los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía sobre gel de sílice (0->100% EtOAc/ hexanos sobre 30 minutos, seguido de un enjuague con metanol 100%) proporcionó 0,0744g (rendimiento del 40%) de 1-[2-[3-(5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido blanco. EM (E/I): 546 (M+H)

2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. EM (E/I): 614 (M+H)

2,2-dimetil-1-[2-[4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. EM (E/I): 614 (M+H)

Ejemplo 92.

20

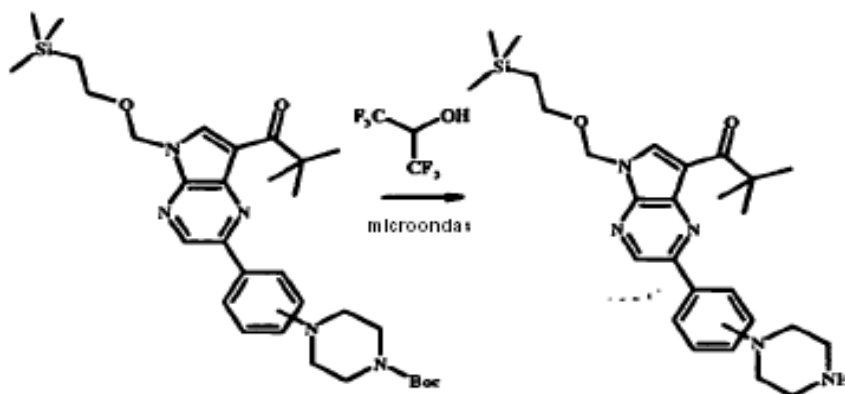


Preparación de [2-[3-(ciclopentil-metil-amino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona

A una solución de [2-(3-ciclopentilamino-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona en dimetil formamida se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 9mg, 0,218mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de yoduro de metilo con una jeringa. La reacción se agitó durante 14 h antes de parar con agua y se extrajo 3 veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía preparativa en capa fina (25% EtOAc/ hexanos) proporcionó 0,0152g (rendimiento del 15%) de [2-[3-(ciclopentil-metil-amino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona como un aceite amarillo. EM (E/I): 547 (M+H)

Ejemplo 93

35



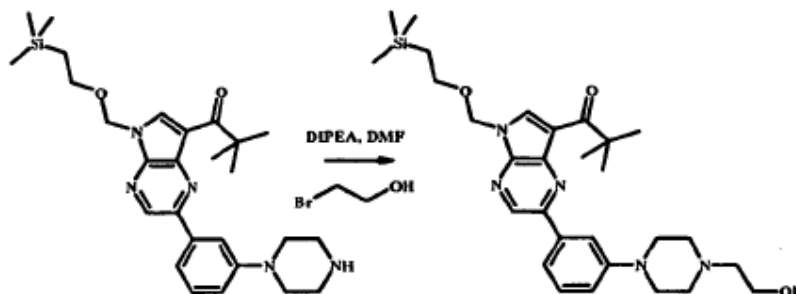
2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona.

Procedure para la desprotección selectiva de BOC

5 Una solución de 4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,1226g, 0,206mmol) en 4mL de hexafluoroisopropanol se agitó a 150°C durante 1 h bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. La cromatografía sobre gel de sílice (0->40% 60:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH /diclorometano sobre 20 minutos) proporcionó 0,0704g (rendimiento del 69%) de 2,2-dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona como un sólido blanco apagado. EM (E/I): 494 (M+H)

2,2-dimetil-1-[2-(4-piperazin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. EM (E/I): 494 (M+H)

15 Ejemplo 94.

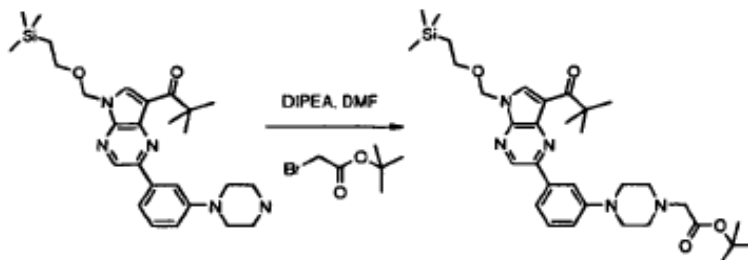


20 Preparación de (2-hidroxi-etil)-piperazinas. 1-[2-{3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona.

A una solución de 2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (0,10g, 0,203mmol) en 2mL de dimetil formamida bajo argón se añadió 0,088mL de diisopropiletamina (0,066g, 0,508mmol) y 0,036mL de 2-bromoetanol (0,0635g, 0,508mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de parar con agua y extraer con diclorometano. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía sobre gel de sílice (0->40% 60:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH / diclorometano sobre 30 minutos) proporcionó 0,0648g (rendimiento del 59%) de 1-[2-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona como un aceite amarillo. EM (E/I): 538 (M+H) 1-[2-{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. EM (E/I): 538 (M+H)

Ejemplo 95.

35



(4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-acetato de terc-butilo.

40 A una solución de 2,2-dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (0,233g, 0,473mmol) en 2mL de dimetil formamida se añadió 0,074mL de diisopropiletamina (0,055g, 0,425mmol) y 0,629mL de bromoacetato de terc-butilo (0,083g, 0,425mmol). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante la noche antes de parar con agua y extraer con diclorometano. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía sobre gel de sílice (10->60% EtOAc/ hexanos sobre 30 minutos) proporcionó 0,1582g (rendimiento del 61%) de 4-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-acetato de terc-butilo como un aceite amarillo. EM (E/I): 608 (M+H).

Preparación de 1-[2-{3-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-fenil}-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y 1-[2-{4-[4-(2-Hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-fenil}-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Véase procedimiento E (acoplamiento EDCI/HOBT)

1-[2-{3-[4-(2-Hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-fenil}-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. EM (E/I): 552 (M+H).

1-[2-{4-[4-(2-Hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-fenil}-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. EM (E/I): 552 (M+H).

Ejemplo 96.

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

A una solución de 2,2-dimetil-1-[2-(4-piperazin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (0,10g, 0,203mmol) en diclorometano se añadió 0,042mL de diisopropiltilamina (0,031g, 0,244mmol) y la mezcla de reacción se enfrió posteriormente a 0°C. Se añadió con una jeringa cloruro de metanosulfonilo (0,019mL; 0,028g, 0,244mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se paró con agua y se extrajo 3 veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía sobre gel de sílice (15->65% EtOAc/ hexanos durante 30 minutos) proporcionó 0,1014g (rendimiento del 87%) de 1-[2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un aceite amarillo. EM (E/I): 572 (M+H).

1-[2-[3-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona EM (E/I): 572 (M+H).

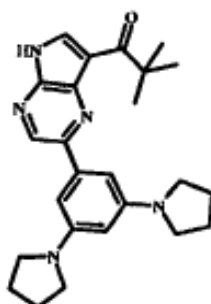
Preparado de acuerdo con los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos:

1-[2-(1H-Indol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Sustituyendo ácido indol 4-borónico por ácido 3-(1-pirrolidino)fenilborónico. PF = 257-258°C, (M+H)⁺ = 319.

1-[2-(1H-Indol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Sustituyendo ácido indol 6- borónico por ácido 3-(1-pirrolidino)fenilborónico. PF = >300 °C, (M+H)⁺ = 319.

1-[2-(1H-Indol-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Sustituyendo ácido 5-indolborónico por ácido 3-(1-pirrolidino)fenilborónico. PF = 296-297 °C, (M+H) = 319.

Ejemplo 97.

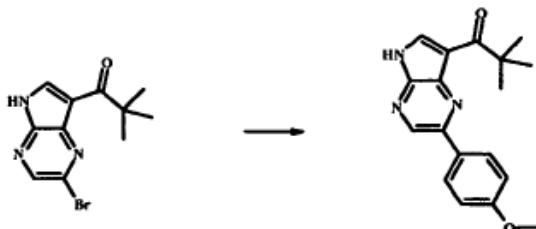


1-[2-(3,5-Di-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

Se disolvió 1-(3-cloro-5-pirrolidinofenil)-pirrolidina (0,15g, 0,6mmol, preparado a partir de 5-cloro-m-fenilendiamina mediante el método encontrado en Synthesis, 1999(1), 74) en 2,5ml de 1,4-dioxano. La solución se purgó con argón y se añadió bis(pinacolato) de diboro (0,17a, 0,66mmol), seguido de tris(bencilidendiace-tona) dipaladio (11mg, 0,012mmol), dicitohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (25mg, 0,06mmol) y acetato de potasio (118mg,

1,2mmol). La reacción se selló y se dejó en un reactor de microondas a 150°C durante 2h. La mezcla de reacción se vertió entonces en acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo, y las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y la evaporación, se obtuvo 290mg de producto sólido y se utilizó en lugar de ácido 3-(1-pirrolidino)fenilo borónico utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos, se obtuvo un rendimiento del producto del 39%. PF = 291-303C, (M+H)⁺ = 418.

Ejemplo 98.



10

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

15

Una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (60 mg, 0,21 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (33 mg, 0,22 mmol), carbonato de potasio (69 mg, 0,5 mmol), Pd(dppf)ClCH₂Ch (13 mg, 0,016 mmol), 1,7 mL dioxano y 0,4 mL agua se agitó a 150°C en un microondas durante 30 min. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un sólido marrón oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 90:9,5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH conc. como eluyente. El sólido marrón resultante se lavó con éter de etilo para proporcionar 31 mg (50%) de 1-[2-(4-metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido marrón. PF 207-208 °C, M+H 310.

20

Otros compuestos preparados utilizando este procedimiento general (preparado comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y el ácido borónico adecuado, pero lavando el producto final con una combinación de CH₂Cl₂, Et₂O, y hexanos):

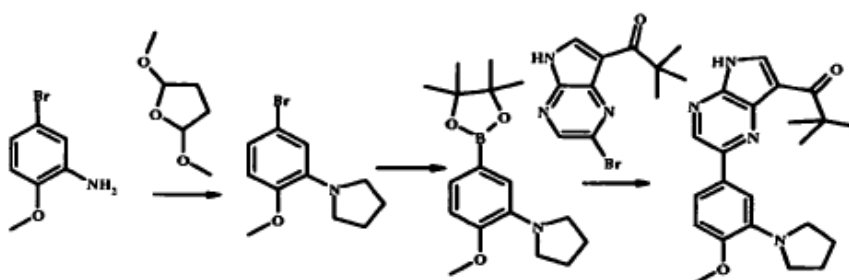
25

1-[2-(2-Metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, PF 199,5-200,7°C, M+H 310;

1-[2-(3-Metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, PF 197,4-198,8 °C, M+H 310.

30

Ejemplo 99.



1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-pirrolidina

35

A una solución a 10 °C de 5-bromo-2-metoxi-fenilamina (3,6 g, 17,8 mmol) en THF (20 mL) y MeOH (20 mL) se le añadió lentamente una solución de 2,5-dimetoxi-tetrahidro-furano (3 mL, 23 mmol) y H₂SO₄ 2,5 M (17,8 mL), 44,5 mmol en THF (25 mL) mediante un embudo de adición durante 15 min. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió NaBH₄ (2,7 g, 71 mmol) en porciones durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua (30 mL), se basificó con NaOH (~5 g) hasta pH~ 10 mientras se enfriaba con un baño de hielo, y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con HCl 6 N (40 mL). La fase acuosa se lavó con Et₂O, se basificó con NaOH (~10 g) hasta pH~10, y se extrajo con Et₂O. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 2,8 g de un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 40 g de gel de sílice y 0-80% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 2 g de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-pirrolidina. PF 47-48 °C, M+H 256/258.

45

Ejemplo 100.

1-[2-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina

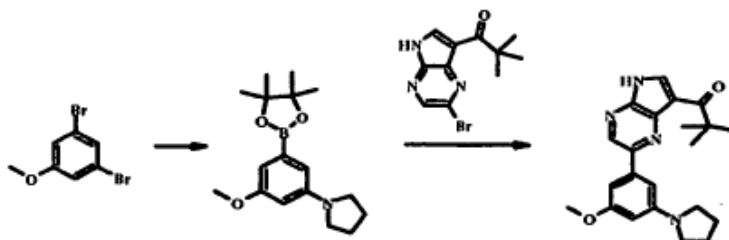
- 5 A una solución a -78°C de 1-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-pirrolidina (270 mg, 1,1 mmol) en THF (17 mL) se añadió por goteo una solución de *t*-BuLi (1,3 mL, solución 1,7 M en pentano, 2,2 mmol). La solución resultante amarilla se agitó durante 30 min, se trató con *t*-BuLi adicional (1,3 mL, solución 1,7 M en pentano, 2,2 mmol), se agitó durante 45 min, y se trató por goteo con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,8 mL, 4,4 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se repartió entre
- 10 NH_4Cl saturado y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un aceite de color tostado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 25 g de gel de sílice y 0-50% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 120 mg (35%) de 1-[2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina como un sólido blanco. M+H 304.

15 Ejemplo 101.

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

- 20 Una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (50 mg, 0,18 mmol), 1-[2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina (60 mg, 0,2 mmol), carbonato de potasio (63 mg, 0,46 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11 mg, 0,013 mmol), 1,4 mL dioxano y 0,3 mL agua se agitó a 150°C en un microondas durante 30 min. La mezcla resultante se trató con $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ adicional (2 mg, 0,002 mmol), se agitó a 160°C en un microondas durante 10 min, y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un residuo marrón oscuro. El producto bruto se purificó
- 25 mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 140:9,5:0,5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH conc. como eluyente. El sólido marrón resultante se lavó con CH_2Cl_2 y éter de etilo para proporcionar 20 mg (29%) de 1-[2-(4-metoxi-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo. PF $211-213^{\circ}\text{C}$, M+H 379.

30 Ejemplo 102.



1-[3-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina

- 35 A una solución a -78°C de pirrolidina (4 mL, 48 mmol) en THF (15 mL) se añadió lentamente una solución de *n*-BuLi (21 mL, 2,3 M solución en hexano, 48 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 15 min y se dejó calentar lentamente a 0°C . A una solución a -78°C de 1,3-dibromo-5-metoxi-benceno (6,5 g, 24 mmol) y LiBr (1,74 g, 20 mmol) en THF (30 mL) se añadió lentamente con una jeringa la solución de pirrolidinilamida de litio. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se paró con
- 40 NH_4Cl saturado. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH ~ 5 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un aceite marrón. El aceite se trató con hexanos y Et₂O para precipitar una impureza. Tras decantar el solvente, el sólido marrón se lavó con Et₂O y el solvente se decantó. Los lavados orgánicos se combinaron y el precipitado mayoritario se separó mediante filtración. El licor madre se concentró para proporcionar 4,5 g de un aceite marronoso. El producto bruto se purificó mediante
- 45 cromatografía rápida utilizando 90 g de gel de sílice y 0-80% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 3,25 g (53%) de una mezcla 3:1 de 1-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-pirrolidina:1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidina como un aceite incoloro. M+H 256/258, 178.

- 50 A una solución a -10°C de 1-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-pirrolidina impura (0,5 g) del paso anterior en THF (30 mL) se le añadió por goteo una solución de *t*-BuLi (3,5 mL, 1,7 M solución en pentano, 6 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 30 min y se trató por goteo con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1,2 mL, 6,6 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se calentó a reflujo durante 6 h, dejando enfriar a temperatura ambiente, y se repartió entre NH_4Cl saturado y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 1,5

g de un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 40 g de gel de sílice y 0-50% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 135 mg de 1-[3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina como un aceite que se convirtió en un sólido blanco. M+H 304.

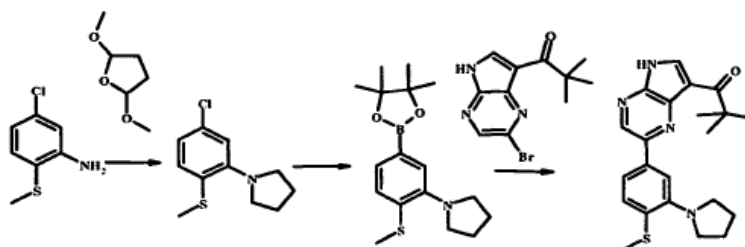
5 Ejemplo 103.

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

10 Una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (55 mg, 0,2 mmol), 1-[3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina (67 mg, 0,22 mmol), carbonato de potasio (70 mg, 0,51 mmol), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (12 mg, 0,015 mmol), 1,5 mL dioxano y 0,3 mL agua se agitó a 160 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un residuo marrón oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 140:9,5:0,5 CH₂Cl:MeOH: NH₄OH conc. como eluyente.

15 El sólido marrón resultante se lavó con éter de etilo para proporcionar 18 mg (24%) de 1-[2-(3-metoxi-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo. PF 245-256 °C, M+H 379.

Ejemplo 104.



20

1-(5-Cloro-2-metilsulfanil-fenil)-pirrolidina

A una solución tostada de 5-cloro-2-metilsulfanil-fenilamina (5,4 g, 31 mmol) en THF (35 mL) y MeOH (35 mL) se añadió por goteo una solución de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (5,3 mL, 40 mmol) y 2,5 M H₂SO₄ (31 mL, 78 mmol) en THF (45 mL) mediante la adición por embudo durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaBH₄ (4,7 g, 124 mmol) durante 1h con fuerte agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua (60 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se basificó lentamente con NaOH (~7 g) hasta pH~10 mientras se enfriaba con un baño de hielo, y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con HCl 6 N (100 mL). La fase acuosa se basificó con NaOH (~30 g, 0,75 mmol) hasta pH~10, y se extrajo con Et₂O. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 2 g del producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 40 g de gel de sílice y 5-50% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 0,55 g de 1-(5-cloro-2-metilsulfanil-fenil)-pirrolidina. M+H 228.

25

30

35 Ejemplo 105.

1-[2-Metilsulfanil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina

Una mezcla de 1-(5-cloro-2-metilsulfanil-fenil)-pirrolidina (192 mg, 0,84 mmol), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0,02 mmol), bis(pinacolato)diboro (208 mg, 0,82 mmol), KOAc (166 mg, 1,7 mmol), y dicitclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (33 mg, 0,08 mmol) en dioxano (3,3 mL) se agitó a 150 °C en un microondas durante 2 h. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 12 g de gel de sílice y 0-40% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 0,14 g (50%) de 1-[2-metilsulfanil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina como un aceite tostado. M+H 320.

40

45

Ejemplo 106.

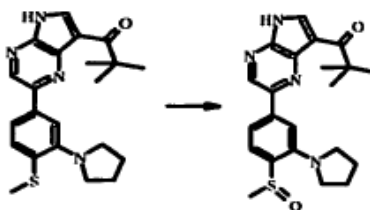
2,2-Dimetil-1-[2-(4-metilsulfanil-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

50 Una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (125 mg, 0,44 mmol), 1-[2-metilsulfanil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina (140 mg, 0,4 mmol), carbonato de potasio (138 mg, 1 mmol), y Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (28 mg, 0,03 mmol) en dioxano (3,4 mL) y agua (0,8 mL) se agitó a 160 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 280 mg de un sólido aceitoso marrón oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 12 g de gel de sílice y

55

9,5:0,5 MeOH: NH₄OH conc. en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 0,22 g de producto impuro. La purificación mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 95:4,75:0,25 CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH conc. como eluyente proporcionó 60 mg (30%) de 2,2-dimetil-1-[2-(4-metilsulfanil-3-pirrolidin-1-ilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona como un aceite marrón. M+H 395.

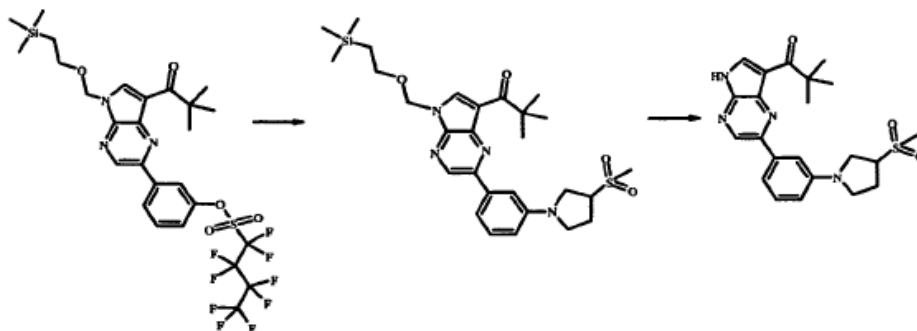
5 Ejemplo 107.



10 1-[2-(4-Metanosulfinil-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

10 A una solución marrón de 2,2-dimetil-1-[2-(4-metilsulfanil-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (54 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se añadió mCPBA (30 mg, 0,13 mmol). Tras completar la reacción tal como se determinó mediante TLC utilizando 95:4,75:0,25CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH conc. como eluyente, se repartió entre NaHCO saturado, y CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 80 mg de un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 93:6,65:0,35 CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH conc. como eluyente para proporcionar 31 mg (60%) de 1-[2-(4-metanosulfinil-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un vidrio amarillo. PF 150-152°C, M+H 411.

20 Ejemplo 108.



25 1-[2-[3-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

25 Una mezcla de ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfonato de 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilo (120 mg, 0,17 mmol), 3-metanosulfonil-pirrolidina (~40 mg, 0,26 mmol), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,009 mmol), Xantphos (11 mg, 0,02 mmol), y K₃PO₄ (72 mg, 0,34 mmol) en tolueno (1,5 mL) se agitó en un tubo sellado bajo argón a 115°C durante la noche. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 4 g de gel de sílice y 20-100% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 0,08 g de impuro 1-[2-[3-(3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. M+Na 579.

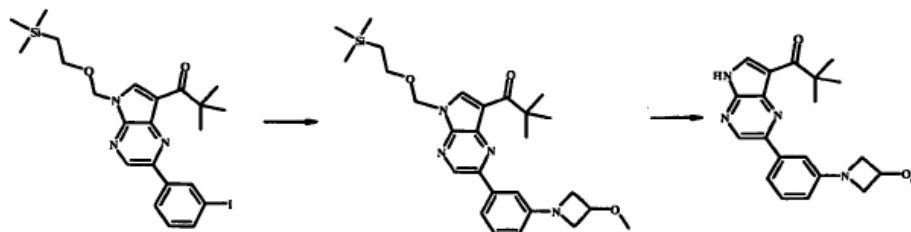
35 Ejemplo 109.

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

40 Siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos, 1-[2-[3-(3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona de antes se desprotegió. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 150:9,5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH conc. como eluyente para proporcionar un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo se lavó con Et₂O para proporcionar 9 mg (12% en 2 pasos) de 1-[2-[3-(3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-

1-ona como un sólido de color crema. PF 223-225 °C, M+H 427.

Ejemplo 110.



5

1-[2-[3-(3-Metoxi-azetidín-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

Una mezcla de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (107 mg, 0,2 mmol), 3-metoxi-azetidina (175 mg, 2 mmol), carbonato de potasio (61 mg, 0,44 mmol), Cul (6 mg, 0,03 mmol), y prolina racémica (7 mg, 0,06 mmol) en DMSO (1,5 mL) se agitó bajo argón a 95 °C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla resultante se trató con 3-metoxi-azetidina adicional (130 mg, 1,5 mmol) en DMSO (0,5 mL), carbonato de potasio (60 mg, 0,44 mmol), Cul (4 mg, 0,02 mmol), y prolina racémica (5 mg, 0,04 mmol) y se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar 100 mg de un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 4g de gel de sílice y 0-50% of 9,5:0,5 MeOH: NH₄OH conc. en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 0,08 g (80%) de 1-[2-[3-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-SH-pirrólo[2,3-b]pirazín-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un aceite amarillo que solidificó. M+H 495.

10

15

20

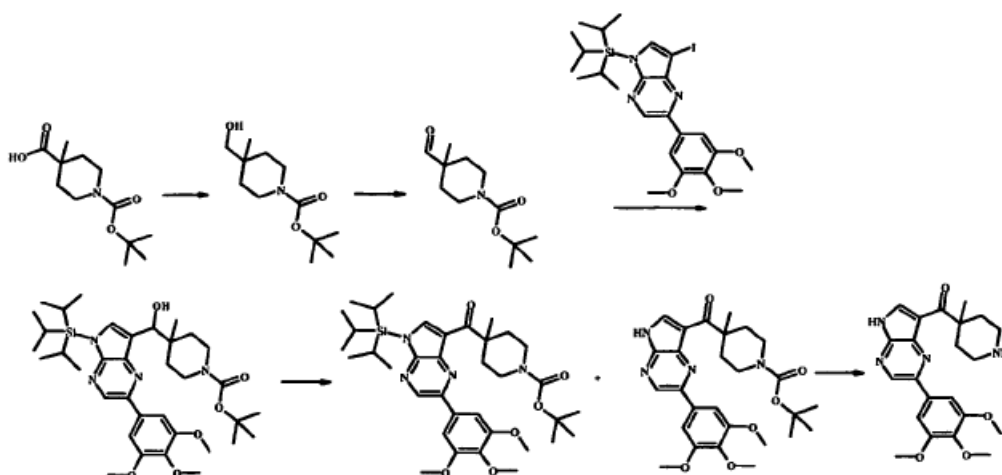
Ejemplo 111.

1-[2-[3-(3-Metoxi-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

25 Siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos, la 1-[2-[3-(3-metoxi-azetidín-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona de antes se desprotegió. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 95:4,75:0,25 CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH conc. como eluyente para proporcionar 42 mg de un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo se lavó con CH₂Cl₂ y Et₂O para proporcionar 18 mg (25% en 2 pasos) de 1-[2-[3-(3-metoxi-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido. PF 196-198 °C, M+H 365.

30

Ejemplo 112.



35 4-Formil-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución a 0 °C de 4-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo (5 g, 20,6 mmol) en THF (70 mL) se añadió por goteo durante 20 min BH₃THF (31 mL, solución 1 M en THF, 31 mmol). La reacción resultante se dejó

calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se agitó a reflujo durante 4,5 h, dejando enfriar a temperatura ambiente, se trató con BH₃THF adicional (30 mL, solución 1 M en THF, 30 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dividió en dos lotes y cada uno se paró con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto de un lote se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 110 g de gel de sílice y 0-50% de 9,5:0,5 MeOH:NH₄OH conc. en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 2,4 g de 4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

A una solución a -78 °C de (COCl)₂ (1 mL, 11,5 mmol) en CH₂Cl₂ (36 mL) se añadió por goteo durante 20 min DMSO (1,4 mL, 19,7 mmol). La reacción se agitó durante 20 min a -78 °C y se añadió lentamente el 4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de antes (2,4 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (22 mL). La reacción se agitó durante 30 min a -78 °C, se trató con trietilamina (4,2 mL, 30 mmol), se agitó durante otros 20 min a -78 °C, y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla nubosa resultante se repartió entre NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂ y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 2,44 g de un aceite amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 80 g de gel de sílice y 0-30% de 9,5:0,5 MeOH:NH₄OH conc. en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 0,83 g (36%) del deseado 4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro y 1,5 g (68%) de una mezcla 2:1 del deseado 4-formil-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: 4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo inicial como un aceite viscoso.

Ejemplo 113.

4-{Hidrox-[5-trisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-metil}-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución a -78 °C de 7-yodo-5-trisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina (680 mg, 1,2 mmol) en THF (4 mL) se añadió por goteo iPrMgCl LiCl (2,7 mL, 1,3 M en THF, 3,5 mmol) por el lateral del recipiente. La reacción se agitó durante 10 min a -78 °C y una solución de 4-formil-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 3,1 mmol) en THF (4 mL) se añadió lentamente por el lateral del recipiente. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se repartió entre NH₄Cl saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 40 g de gel de sílice y 0-50% de 9,5:0,5 MeOH: NH₄OH conc. en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 950mg de 4-{hidrox-[5-trisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-metil}-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo impuro. M+Na 691.

Ejemplo 114.

4-Metil-4-[5-trisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-{hidrox-[5-trisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-metil}-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de antes (950 mg, ~1,4 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (900 mg, 2,1 mmol) en porciones. La suspensión naranja resultante se dejó en agitación durante 1 h y se repartió entre 1:1 Na₂S₂O saturado: NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un sólido tostado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 25 g de gel de sílice y 0-30% de 9,5:0,5 MeOH: conc. NH₄OH en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 150 mg de 4-metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo impuro, M+Na 533, y 0,24 g de 4-metil-4-[5-trisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo impuro, M+Na 689.

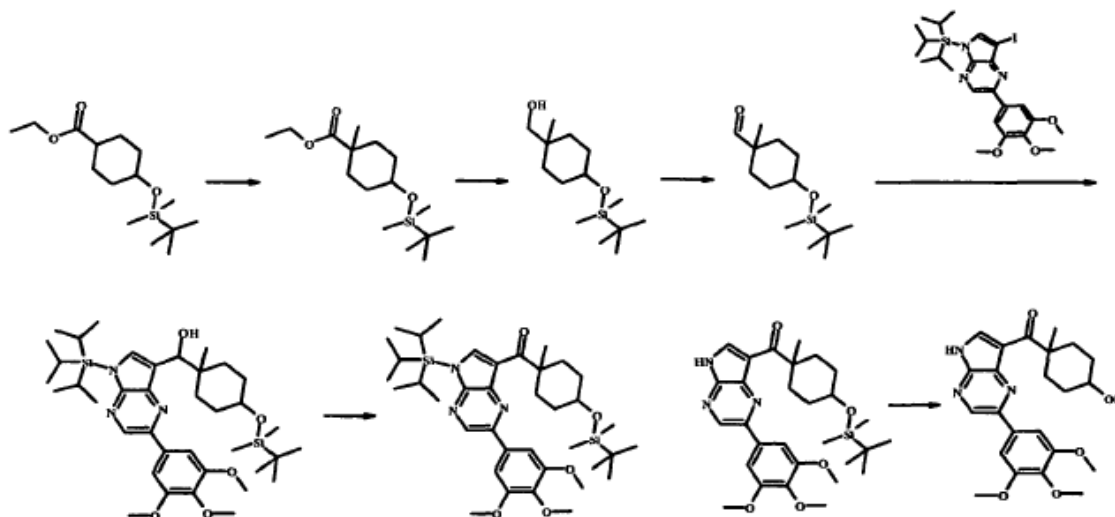
Ejemplo 115.

(4-Metil-piperidin-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

A una solución de 4-metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo impuro de antes (150 mg) en MeOH (1 mL) se añadió AcCl (42 uL) en porciones y MeOH (3 mL) durante 5 días, calentando a 40 °C en los días 2 y 3. La reacción se concentró y se repartió entre NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 70 mg del producto bruto como un aceite amarillo. A una solución de 4-metil-4-[5-trisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo impuro de antes (240 mg) en MeOH (3 mL) se añadió AcCl (30 uM). La suspensión amarilla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h, se trató con AcCl (30 uL) adicional y se agitó a 40 °C durante la noche. La reacción se concentró y se repartió entre Na₂CO₃ saturado y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas

se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 100 mg de producto bruto. Los lotes combinados de producto bruto se purificaron mediante cromatografía de fase reversa utilizando 10 g de C-18 y 10-90% de MeOH con TFA 0,1% en agua con TFA 0,1% como eluyente seguido de cromatografía rápida utilizando a 14 g de Columna de amina Thomson Instrument y 0-50% de 9,5:0,5 MeOH:NH₄OH conc. en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 60 mg de (4-metil-piperidin-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona. M+H 411.

Ejemplo 116.



10

Cis-y trans-(4-Hidroxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

Una solución de 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (14,7 g, 51,3 mmol) (Breitenbucher, J. Guy; Lee-Dutra, Alice; Neff, Danielle K., US 2006004039) en THF anhidro (155 ml), a -78 °C, se trató con LDA (2M en hexano/ THF/ etilbenceno, 38,5 ml, 77 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas tras las cuales se añadió por goteo Mel (6,42 ml, 102,6 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ NH₄Cl sat. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 10-60% DCM en hexanos como eluyente proporcionando 5,71 g (37%) de una mezcla 2:1 de los diastereómeros principal:menor de 4-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)-1-metil-ciclohexanocarboxilato de etilo como un aceite incoloro y 3,0 g (19%) del diastereómero principal como un aceite incoloro.

A una solución a 0 °C de una mezcla 2:1 de los diastereómeros principal:menor de 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo de antes (2,9 g, 10 mmol) en Et₂O (100 mL) se añadió LiAlH₄ (380 mg, 10 mmol) en porciones durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1h, se trató lentamente con agua (0,38 mL), 15% NaOH (1,14 mL), y después agua (0,38 mL) mientras se agitaba vigorosamente, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó vigorosamente durante 40 min. Los sólidos granulares blancos resultantes se eliminaron por filtración y el licor madre se concentró para proporcionar 2,7 g de un aceite incoloro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 80 g de gel de sílice y 0-50% of EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 700 mg de una mezcla 9:1 de los diastereómeros principal:menor de [4-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)-1-metil-ciclohexil]-metanol, 1,43 g de una mezcla impura 3:1 de diastereómeros principal:menor de [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-ciclohexil]-metanol, y 600 mg de una mezcla impura 1:2 de diastereómeros principal:menor de [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metilciclohexil]-metanol (rendimiento total de 94%).

A una solución a -78°C de (COCl)₂ (0,9 mL, 10,4 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se añadió lentamente DMSO (1,5 mL, 21 mmol). La reacción se agitó durante 15 min a -78 °C y una mezcla impura 3:1 de diastereómeros principal:menor de [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metilciclohexil]-metanol de antes (1,43 g, 5,54 mmol) en CH₂Cl₂ (24 mL) se añadió lentamente durante 15 min. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, se trató con trietilamina (5,8 mL, 41 mmol), y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂ y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 40 g de gel de sílice y 0-20% de EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 0,8 g (56%) de una mezcla impura 4:1 de diastereómeros de 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metilciclohexanocarbaldehído.

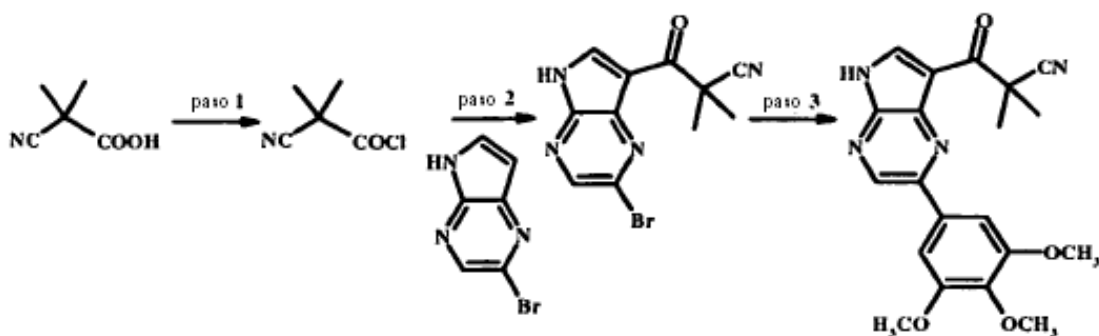
A una solución a -78°C de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (640 mg, 1,1 mmol) en THF (3,2 mL) se añadió iPrMgCl·LiCl (2,4 mL, 1,3 M en THF, 3,1 mmol) por goteo por el lateral del

recipiente. La reacción se agitó durante 10 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una solución de una mezcla impura 4:1 de diastereómeros de 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-ciclohexanocarbaldehído (800 mg, 3,1 mmol) en THF (3 mL) se añadió lentamente por el lateral del recipiente. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se repartió entre NH_4Cl saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 1,4 g de una mezcla bruta de diastereómeros de [4-(terc-butildimetil silaniloxi)-1-metil-ciclohexil]-[5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanol como un aceite amarillo que se llevó al siguiente paso. M+H 698.

A una solución de una mezcla bruta de diastereómeros de [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-ciclohexil]-[5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanol de antes (1,4 g) en CH_2Cl_2 (3 mL) se le añadió periodinano de Dess-Martin (300 mg, 0,7 mmol) en porciones. La suspensión resultante se dejó en agitación durante 3 días y se repartió entre 1:1 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado: NaHCO_3 saturado y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando 40 g de gel de sílice y 0-50% de 9,5:0,5 MeOH: NH_4OH conc. en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 600 mg de una mezcla impura de diastereómeros de [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-ciclohexil]-[5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona, M+H 696, y [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-ciclohexil]-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-metanona, M-H 538, como un aceite amarillo con sólidos y 324 mg de una mezcla impura 5:2 de diastereómeros de [4-(terc-butildimetil-silaniloxi)-1-metil-ciclohexil]-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-metanona como una espuma vidriosa de color tostado, M+H 540.

A una suspensión de una mezcla impura 5:2 de diastereómeros de [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metilciclohexil]-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona de antes (320 mg) en MeOH (2 mL) se añadió AcCl (7,5 μL). La suspensión se agitó durante 2 días, se concentró y se repartió entre NaHCO_3 saturado y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 200 mg del producto bruto como un sólido amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 90:9,5:0,5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH conc. como eluyente para proporcionar 52 mg de 1 diastereómero de (4-hidroxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona, M+H 426, y 70 mg del otro diastereómero de (4-hidroxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona, M+H 426.

Ejemplo 117.



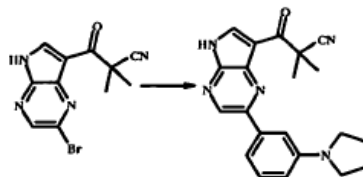
35 2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo

Paso 1: A una solución de ácido ciano-dimetil-acético (3,89 g, 34,4 mmol) y dos pequeñas gotas de DMF en DCM anhidro (20 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió cloruro de oxalilo (3,62 mL, 41,3 mmol). Se retiró el baño de hielo utilizado para enfriar. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM anhidro y se reconcentró. Este procedimiento se repitió una vez más para proporcionar un aceite que se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación.

Paso 2: Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos excepto que no se llevó a cabo una cromatografía sobre gel de sílice. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación. EM [M+H]⁺: 293.

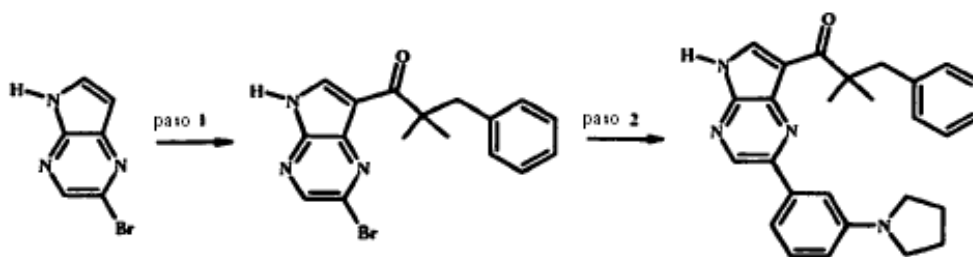
Paso 3: Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos excepto que se sustituyó el ácido 3-pirrolidino fenil borónico con ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico. El producto se purificó primero mediante cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice con una mezcla de hidróxido de amonio acuoso 28%:metanol:DCM (1:10:60) en DCM (20% hasta un gradiente del 50% durante 30 min) seguido de purificación HPLC para proporcionar 2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo como un polvo blanco apagado. ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,09 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H); EM [M+H] $^+$: 381.

Ejemplo 118.



2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,3 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,02-1,98 (m, 4H), 1,88 (s, 6H); EM [M+H] $^+$: 360.

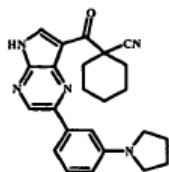
Ejemplo 119.



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

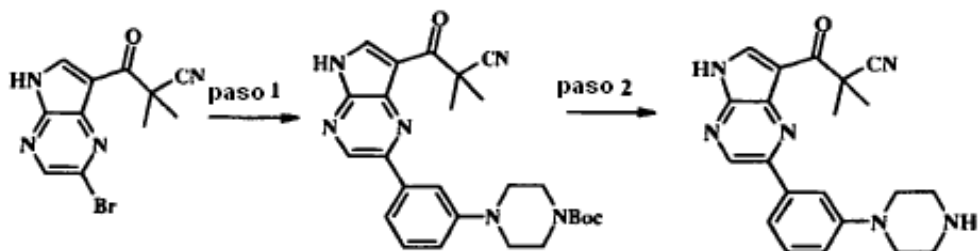
Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos excepto que se sustituyó cloruro de 1-metil-ciclohexanocarbonilo con cloruro de 2,2-dimetil-3-fenil-propionilo en el paso 1. Caracterización del intermediario: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,63-7,18 (m, 5H), 3,39 (s, 2H), 1,38 (s, 6H); EM [M+H] $^+$: 358. Caracterización del producto: ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 5H), 6,71-6,66 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 2,04-2,01 (m, 4H), 1,52 (s, 6H); MS[M+H] $^+$: 425.

Ejemplo 120.



1-[2-(3-Pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclohexanocarbonitrilo. Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos excepto que se sustituyó el ácido ciano-dimetil-acético con ácido 1-ciano-ciclohexanocarboxílico en el paso I y el ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico con ácido 3-pirrolidino fenilborónico en el paso 3. ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,32 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 6,70-6,64 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 4H), 2,68 (br s, 2H), 2,08-1,76 (m, 12H); EM [M+H] $^+$: 400.

Ejemplo 121.



2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo

5

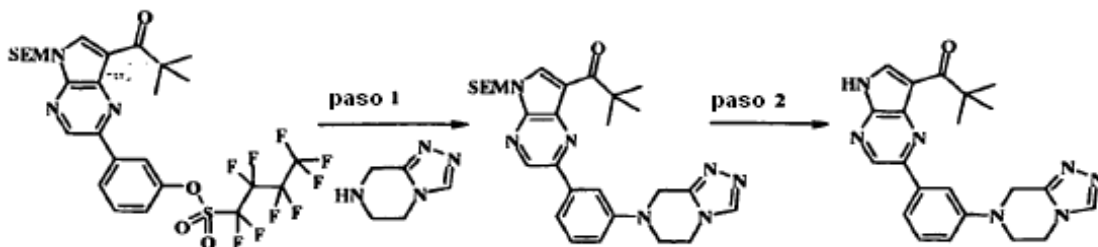
Paso 1: Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos excepto que se substituyó ácido 3-pirrolidino fenilborónico con 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. EM [M+H]⁺: 475.

10 Paso 2: Una solución de 4-{3-[7-(2-Ciano-2,2-dimetil-acetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo del paso 1 en hexafluoroisopropanol se calentó a 150 °C en un horno microondas durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice con una mezcla de hidróxido de amonio acuoso al 28%:metanol: DCM (1:10:60) en DCM (gradiente 20% a 80% durante 30 min.) para proporcionar 39 mg del producto deseado como un polvo amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 3,35 (t, J = 4Hz, 2H), 3,14 (t, J = 4 Hz, 2H), 1,92 (s, 6H); EM [M+H]⁺: 375.

15

Ejemplo 122.

20



1-{2-[3-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

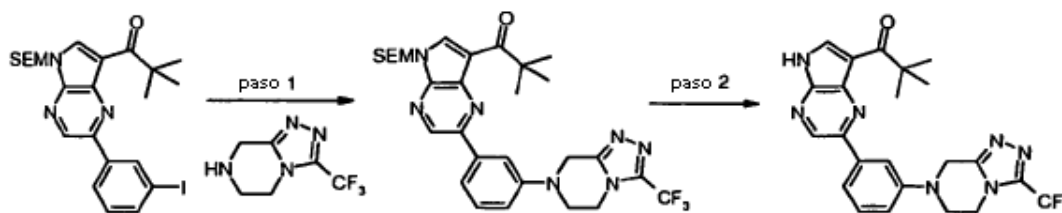
25 Paso 1: Una mezcla de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfonato de 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilo (0,175 g, 0,25 mmol, véase el experimento más adelante para la Preparación de este compuesto), 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,061 g, 0,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,041 g, 0,41 mmol), XANPHOS (0,046 g, 0,08 mmol) y K₃P0₄ en tolueno (2 mL) se calentaron en un horno de microondas bajo una atmósfera de argón a 115 °C durante 1 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice con una mezcla de 28% hidróxido de amonio acuoso:metanol:DCM (1:10:60) en DCM (gradiente de 20% a 80% durante 30 min) para proporcionar 20 mg del producto deseado como una espuma amarilla. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,62 (s, 9H), 0 (s, 9H); EM [M+H]⁺: 532.

30

35

Paso 2: Siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,50 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,5, 8,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,28 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,59 (s, 9H); EM [M+H]⁺: 402.

Ejemplo 123.

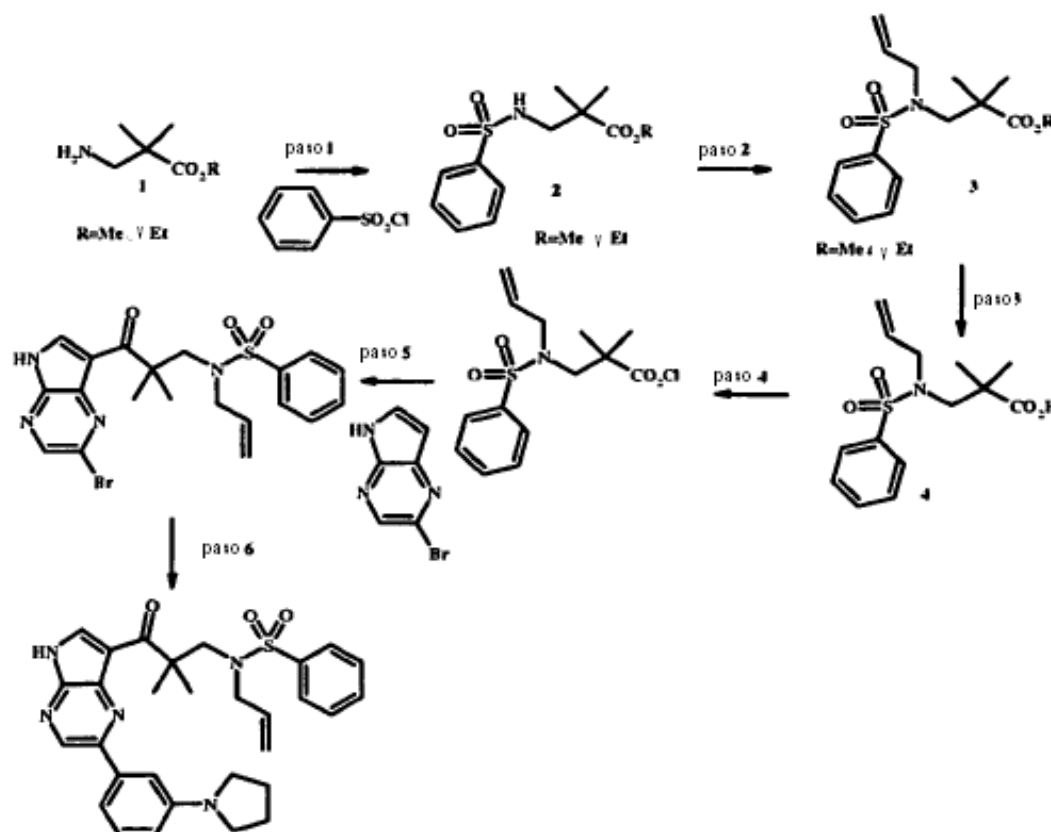


2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b] pirazin-7-il]-propan-1-ona

Paso 1: Una mezcla de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (0,083 g, 0,16 mmol), clorhidrato de 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,05 g, 0,24 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,023 g, 0,02 mmol) y t-butóxido sódico (0,046 g, 0,48 mmol) en tolueno (2 mL) se calentaron bajo una atmósfera de argón en un horno de microondas a 90 °C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice con una mezcla de hidróxido de amonio acuoso 28%:metanol:DCM (1:10:60) en DCM (gradiente de 20% a 80% durante 30 min) para proporcionar 25 mg del producto deseado como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,37 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 8,2 Hz, 2H), 1,62 (s, 9H), 0 (s, 9H); EM [M+H]⁺: 600.

Paso 2: Siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 2,6, 8,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,59 (s, 9H); EM [M+H]⁺: 455.

Ejemplo 124.



N-Alil-N-{2,2-dimetil-3-oxo-3-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propil }-bencenosulfonamida

5 Paso 1: A una solución de 1 (5,4 g, Preparado de acuerdo a la Referencia Maibaum, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(20), 4832-4844 como una mezcla 1:1 de metilo y ésteres de etilo) en DCM (40 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (10,4 mL, 75 mmol) seguido de cloruro de bencenosulfonilo (4,77 mL, 37,2 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados de DCM se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 2 (10,9 g) como un aceite.

10 Paso 2: A una solución de 2 (10,9 g) en DMF (30 mL) a 0 °C se añadió NaH (1,84 g, 60% en aceite mineral, 46 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de añadir yoduro de alilo (3,8 mL, 42 mmol). Se retiró el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en 1:1 salmuera:H₂O y se extrajo con DCM (3x). La capa de DCM combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 3 (8,75 g) como un aceite.

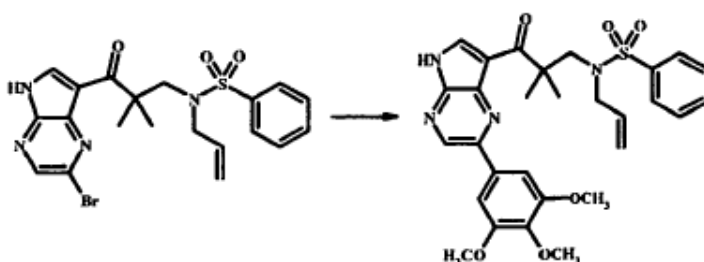
15 Paso 3: A una solución de KOH (6 g, 108 mmol) en metanol (60 mL) se añadió una solución de 3 (8,75 g) en metanol (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O. Tras extraer con Et₂O (2x), la fase acuosa se acidificó con HCl 6M a PH 2 y se extrajo (4x) con Et₂O. La capa combinada de Et₂O se secó (MgSO₄), se filtró concentrado para proporcionar el ácido 4 (7,7 g) como un aceite claro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,82-7,80 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 5,46-5,30 (m, 1H), 5,08-5,04 (m, 2H), 3,79 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

25 Paso 4: Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. El cloruro del ácido bruto se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación.

Paso 5: Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos excepto que se substituyó el cloruro de 1-metil-ciclohexanocarbonilo con cloruro de 3-(alil-bencenosulfonil-amino)-2,2-dimetil-propionilo. Se obtuvo 0,2 g de producto. EM [M+H]⁺: 477.

30 Paso 6: Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,0 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 0,8 12,0 Hz, 2H), 7,44-7,23 (m, 6H), 6,72-6,69 (m, 2H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,78 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,39-3,36 (m, 4H), 2,09-2,05 (m, 4H), 1,61 (s, 6H); EM [M+H]⁺: 544.

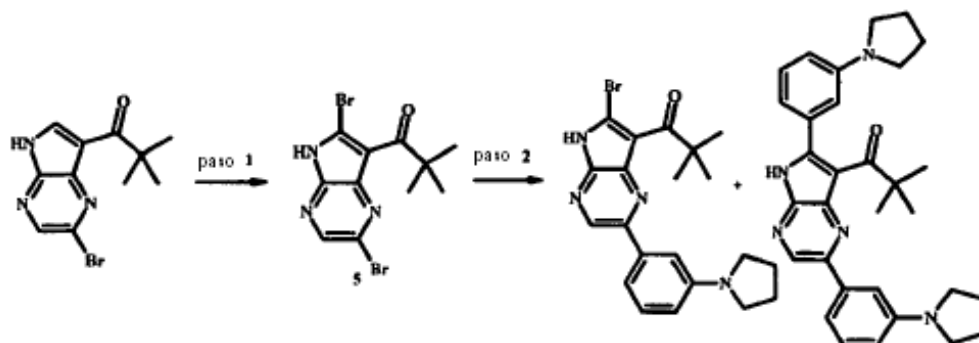
35 Ejemplo 125.



40 N-Alil-N-{2,2-dimetil-3-oxo-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propil}-bencenosulfonamida.

Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos excepto que se substituyó el ácido 3-pirrolidino fenilborónico con ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,38-5,27 (m, 1H), 4,87-4,80 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H); EM [M+H]⁺: 565.

Ejemplo 126.



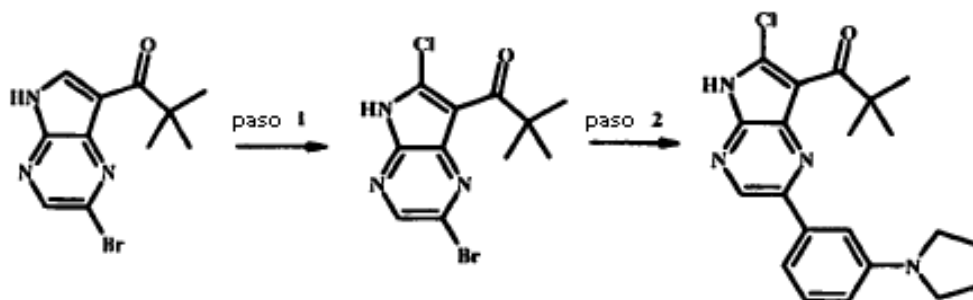
1-[6-Bromo-2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

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

Paso 1: Una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (1 g, 3,55 mmol) y N-bromosuccinimida (0,82 g, 4,6 mmol) en CCl_4 se calentó a 140°C durante 14 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía rápida en columna con EtOAc en hexano (gradiente de 20% a 80% durante 30 min) para proporcionar el producto deseado 5 y el material de partida como una mezcla inseparable (0,36 g). $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358, 360, 362.

Paso 2: Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. Caracterización del intermediario: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,2 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,41-3,37 (m, 4H), 2,08-2,05 (m, 4H), 1,54 (s, 9H); $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427, 429. Caracterización del producto: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,95 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,68-6,64 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 4H), 3,34-3,31 (m, 4H), 2,07-2,03 (m, 4H), 2,01-1,98 (m, 4H), 1,45 (s, 9H); $[\text{M}+\text{H}]^+$: 494.

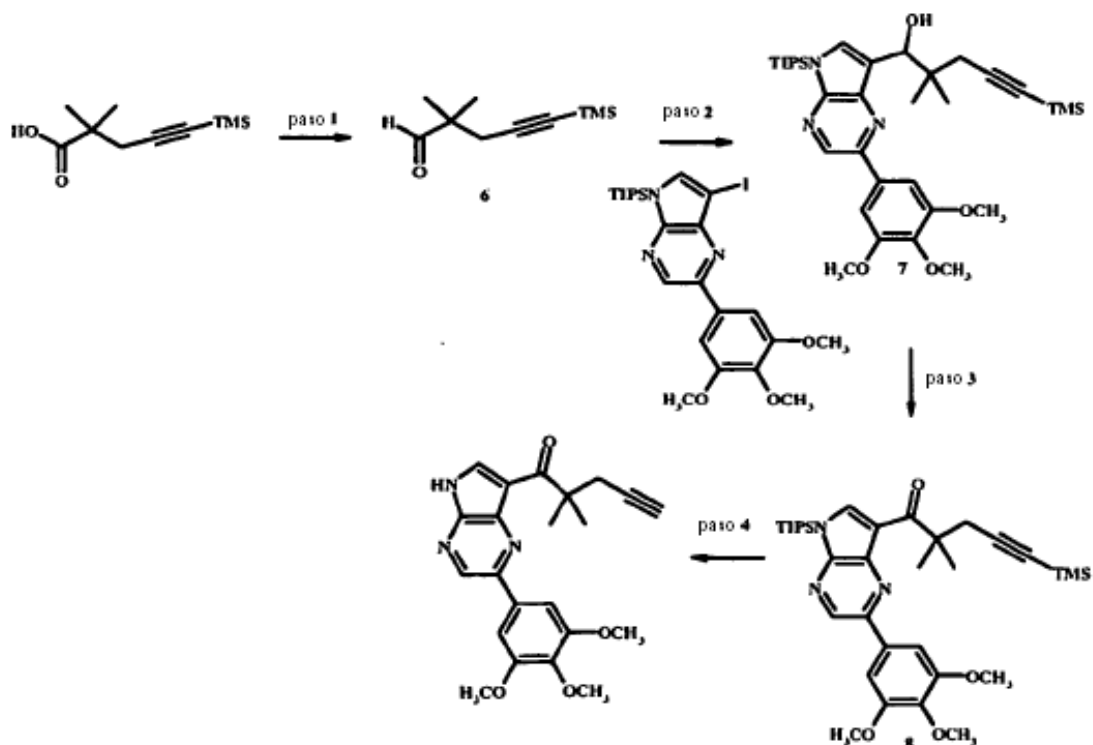
Ejemplo 127.



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

Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos excepto que se sustituyó N-bromosuccinimida con N-clorosuccinimida en el paso 1. Caracterización del producto: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,73 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,43-3,39 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 4H), 1,56 (s, 9H); $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383, 385.

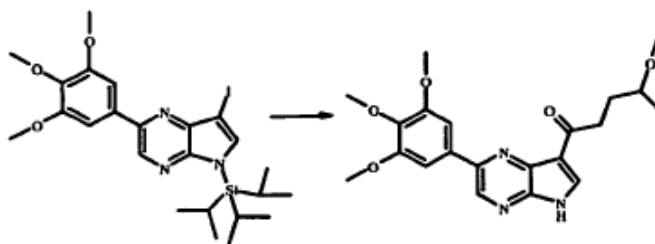
Ejemplo 128.



2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-in-1-ona

- 5 Paso 1: A una solución de 2,2-Dimetil-5-trimetilsilanil-pent-4-inoato de etilo (5,6 g, 24,8 mmol, preparado de acuerdo a la referencia Trost, B. M. et al. Journal of the American Chemical Society (2006), 128(20), 6745-6754) en DCM (50 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió DIBAL-H (1 M en tolueno, se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 mL), 30 mmol) mediante una cánula. La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y se paró con MeOH frío ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) mediante una cánula. Tras agitar durante otros 5 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió sal de Rochelle saturada acuosa (60 mL). Se retiró el baño de hielo seco -acetona.
- 10 La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3x), la capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice con EtOAc en hexano (gradiente del 1% al 10% durante 25 min) para proporcionar aldehído 6 (2,4 g) como un aceite claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,40 (s, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,01 (s, 6H), 0 (s, 9H).
- 15 Paso 2: Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos excepto que se sustituyó 1-metil-ciclohexanocarbaldehído con 2,2-dimetil-5-trimetilsilanil-pent-4-inal 6. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,98 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 1H), 4,51 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 2,37 (d, $J = 16,8\text{ Hz}$, 1H), 2,23 (d, $J = 16,8\text{ Hz}$, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,16 (s, 18H), 1,13 (s, 6H), 0,18 (s, 9H).
- 20 Paso 3: A una suspensión de compuesto 7 (0,63 g, 1 mmol) y NaHCO_3 (0,2 g, 2,4 mmol) en diclorometano (20 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió periodinano Dess-Martin (0,51 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y 2:1 saturado acuoso NaHCO_3 : $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% acuoso. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 5%-10% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar la cetona 8 (0,6 g, rendimiento del 95%) como una espuma blanca.
- 25 Paso 4: Una suspensión de cetona 8 (0,22 g, 0,35 mmol) y K_2CO_3 (0,29 g, 2,1 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. MeOH se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para proporcionar RO5426752 (50 mg, rendimiento del 36%) como un sólido blanco apagado. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 13,02 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,09 (d, $J = 2,7\text{ Hz}$, 2H), 2,73 (t, $J = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 1,52 (s, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394.
- 30

Ejemplo 129.



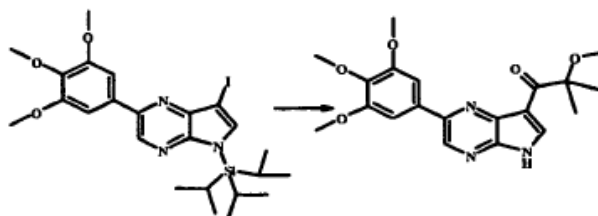
4-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona

5

4-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona se preparó comenzando a partir de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina y 4-metoxi-pentanal (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen (1919), 52B 1800-12) siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos 66, para proporcionar un sólido marrón. PF 150-151 °C, M+H = 400.

10

Ejemplo 130.



2,N-dimetoxi-2,N-dimetil-propionamida

15

Una solución de ácido 2-metoxi-2-metil-propiónico (1,0 g, 8,46 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se trató lentamente con DCC (1M en DCM, 10,16 ml, 10,16 mmol), O,N-Dimetil-hidroxilamina (991 mg, 10,16 mmol), DMAP (103 mg, 0,843 mmol), y TEA (1,42 ml, 10,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM/ HCl 1N. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 5-60% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionando 200 mg (14,66%) de 2,N-dimetoxi-2,N-dimetil-propionamida como un aceite incoloro.

20

Ejemplo 131.

25

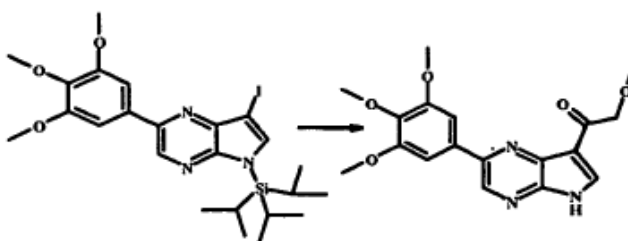
2-Metoxi-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5 H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

Una solución de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (233 mg, 0,410 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con nBuLi (2,29M en hexanos, 0,25 ml, 0,57 mmol) por goteo. La solución se agitó durante 30 segundos y después 2,N-dimetoxi-2,N-dimetil-propionamida (198 mg, 1,23 mmol), disuelto en THF (5 ml), se añadió por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente 30 minutos. La mezcla de reacción se paró con NaHSO₄ saturado acuoso y después se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 10-100% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionando 14 mg (9%) de 2-metoxi-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona como un sólido amarillo. PF 237,8-239,1 °C, M+H = 386.

30

35

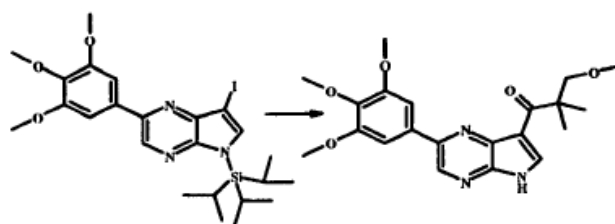
Ejemplo 132.



2-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona

2-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona se preparó comenzando a partir de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y 2,N-dimetoxi-N-metil-acetamida (Journal of Medicinal Chemistry, 47(10), 2405-2408; 2004) siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos, para proporcionar un sólido amarillo pálido. PF 229-230 °C, M+H = 358.

Ejemplo 133.



3,N-dimetoxi-2,2,N-trimetil-propionamida

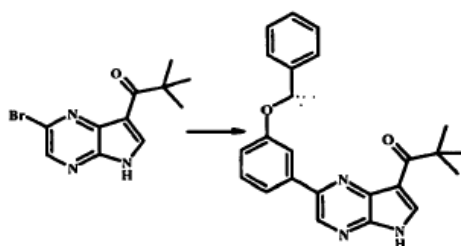
Una solución de ácido 3-metoxi-2,2-dimetil-propiónico (1,0 g, 7,6 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró en un residuo amarillo y después se disolvió en DCM (15 ml). O, se añadieron clorhidrato de N-dimetil-hidroxilamina (886 mg, 9,1 mmol) y K₂CO₃ en polvo (2,2 g, 16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de filtro de embudo, y el filtrado se recogió y se concentró proporcionando un semisólido blanco. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 20-50% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionando 260 mg (20%) de 3,N-dimetoxi-2,2,N-trimetilpropionamida como un aceite incoloro.

Ejemplo 134.

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

3-Metoxi-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y 3,N-dimetoxi-2,2,N-trimetilpropionamida siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos, para proporcionar un sólido amarillo pálido. M+H = 400.

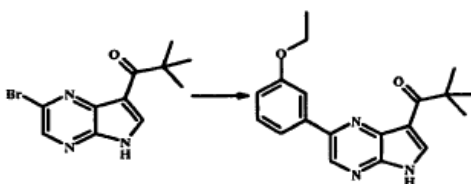
Ejemplo 135.



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

Un tubo de microondas se cargó con 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (157 mg, 0,56 mmol), ácido 3-[(fenilmetil)oxi]fenil borónico (140 mg, 0,61 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloro-paladio(II) (36 mg, 0,040 mmol), y K₂CO₃ (192 mg, 1,39 mmol). Se añadió dioxano (4 ml) y agua (1 ml), y el tubo se calentó microondas a 130 °C y 150 °C cada 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄. se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido marrón oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 20-100% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 50 mg (23%) de 1-[2-(3-benciloxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilo propan-1-ona como un sólido amarillo. PF 184-185 °C, M+H = 385.

Ejemplo 136.



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

5 Un tubo de microondas se cargó con 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (146 mg, 0,52 mmol), ácido 3-etoxibenzenoborónico (94 mg, 0,57 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloro-paladio(II) (34 mg, 0,041 mmol), y K₂CO₃ (179 mg, 1,30 mmol). Se añadieron dioxano (4 ml) y agua (1 ml), y el tube se calentó al microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido marrón oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (70% EtOAc/Hexano) como eluyente para proporcionar 120 mg (72%) de 1-[2-(3-etoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo. PF 195-196 °C, M+H = 324.

15 Ejemplo 137.

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

20 1-[2-(3-Isobutoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 3-Isobutoxifenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 30-100% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 170 mg (94%) de un sólido amarillo pálido. PF 177-178 °C, M+H = 351.

Ejemplo 138.

25 1-[2-(3-Isopropoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona.
1-[2-(3-Isopropoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 3-isopropoxibenzenoborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 30-70% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 140 mg (82%) de un sólido amarillo. PF 149-150 °C, M+H = 338

Ejemplo 139.

35 2,2-Dimetil-1-[2-(3-propoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona.
2,2-Dimetil-1-[2-(3-propoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b] pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 3-propiloxibenzenoborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 30-70% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 56 mg (38%) de un sólido amarillo. PF 179-180 °C, M+H = 338.

Ejemplo 140.

45 4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida.
4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b] pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 4-(aminosulfonil)bencenoborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 277-278 °C, M+H = 359.

50 Ejemplo 141.

3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-bencenosulfonamida
3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-bencenosulfonamida se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 3-metilsulfamoilfenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 245-247 °C, M+H = 373.

Ejemplo 142.

4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-SH-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-bencenosulfonamida.

- 5 4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-bencenosulfonamida se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 4-metilsulfamoilfenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 278-280 °C, M+H = 373.

Ejemplo 143.

- 10 1-{2-[3-(3-Hidroxi-propil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

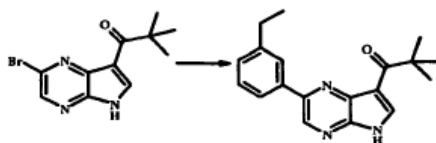
15 1-{2-[3-(3-Hidroxi-propil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 3-(3-hidroxipropil)bencenoborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 20-100% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 80 mg (48%) de un sólido amarillo. PF 170-171 °C, M+H = 338.

Ejemplo 144.

- 20 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida

25 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido (3-aminosulfonilfenil) borónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 20-100% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 60 mg (37%) de un sólido amarillo pálido. PF 275-277 °C, M+H = 359.

Ejemplo 145.



- 30 1-[2-(3-Etil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

35 Un tubo de microondas se cargó con 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (152 mg, 0,54 mmol), ácido 3-etilfenilborónico (89 mg, 0,59 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (35 mg, 0,042 mmol), y K₂CO₃ (186 mg, 1,34 mmol). Se añadieron dioxano (4 ml) y agua (1 ml), y el tubo se calentó al microondas a 150 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se recogió y se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido marrón oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 20-50% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionando 82 mg (50%) de 1-[2-(3-etil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona como un sólido amarillo. PF 199-200,1 °C, M+H = 308.

40

Ejemplo 146.

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

- 45 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y (3,5-dimetoxifenil)ácido borónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10-50% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 90 mg, (52%) de un sólido amarillo. PF 206,9-207,7 °C, M+H = 340.

50 Ejemplo 147.

(1-Metil-ciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

- 55 (1-Metil-ciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona y ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 2-50% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó un sólido marrón pálido que se lavó con 1:1 Et₂O/ Hexanos proporcionó 10 mg (7,7%) de un sólido blanco apagado. PF 244-246 °C, M+H =396.

Ejemplo 148.

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

- 5 1-{2-[3-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 3-(2-hidroxietil)benzenoborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 20-100% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 69 mg (41 %) de un sólido amarillo. PF 202-203 °C, M+H = 324.

10 Ejemplo 149.

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

- 15 1-[2-(3-Aminometil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y clorhidrato de ácido (3-aminometilfenil) borónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-20% [NH₄OH 5%:MeOH]/ DCM como eluyente proporcionó un sólido marrón que se lavó con 1:2 Et₂O/ Hexanos para proporcionar 75 mg (48%) de un sólido marrón pálido. PF 176-178 °C, M+H = 309.

20 Ejemplo 150.

2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona.

- 25 2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 3-(piperidin-1-ilmetil)fenilborónico clorhidrato de siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-20% [NH₄OH 5%:MeOH]/DCM como eluyente proporcionó un sólido marrón que se lavó con 1:2 Et₂O/ Hexanos para proporcionar 70 mg (36%) de un sólido marrón pálido. PF 176-177 °C, M+H = 377.

30 Ejemplo 151.

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

- 35 1-[2-(2-Fluoro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 3-fluorobenzenoborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 20-100% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó un sólido marrón que se lavó con 1:1 Et₂O/ Hexanos para proporcionar 10 mg (12%) de un sólido amarillo pálido. M+H = 298.

40 Ejemplo 152.

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

- 45 1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 2-hidroxibenzenoborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 5-70% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 53 mg (28%) de un sólido amarillo. PF 282-283 °C, M+H = 296.

Ejemplo 153.

- 50 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona.

- (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclohexil)-metanona y 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 208-209 °C, M+H = 405.

Ejemplo 154.

- 60 (1-Metil-ciclopentil)-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

(1-Metil-ciclopentil)-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclopentil)-metanona y 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 391.

Ejemplo 155.

(1-Metil-ciclohexil)-{2-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}-metanona.

5 (1-Metil-ciclohexil)-{2-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 234-236 °C, M+H = 402.

Ejemplo 156.

10 {2-[3-(3-Hidroxi-propil)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona

{2-[3-(3-Hidroxi-propil)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y ácido 3-(3-hidroxipropil) fenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 80-83 °C, M+H = 378.

15

Ejemplo 157.

[2-(3-Metoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona

20 [2-(3-Metoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 173-175 °C, M+H = 350.

Ejemplo 158.

25

[2-(4-Dimetilamino-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona

[2-(4-Dimetilamino-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 272-274 °C, M+H = 363.

30

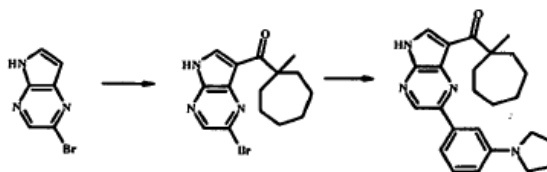
Ejemplo 159.

Ácido 4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico

35

El ácido 4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-SH-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico se preparó comenzando a partir de 1-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona y ácido 4-carboxifenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 50-100% [AcOH 5%:EtOAc]/ Hexanos como eluyente proporcionó 10 mg (6%) de un sólido marrón pálido. M+H = 324.

40



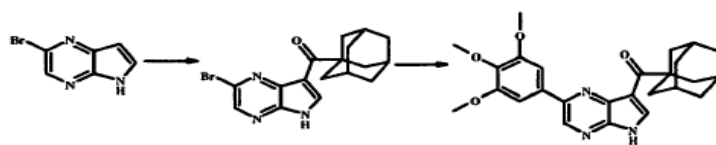
Cloruro de 1-metil-cicloheptanocarbonilo

45 Una solución de ácido 1-metil-cicloheptanocarboxílico (156 mg, 0,998 mmol) (Journal of Organic Chemistry (1982), 47(17), 3242-7) en cloruro de tionilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se concentró en alto vacío proporcionando 174 mg (99%) de cloruro de 1-metil-cicloheptanocarbonilo como un aceite amarillo.

Ejemplo 160.

50 (1-Metil-cicloheptil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona.

(1-Metil-cicloheptil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-cicloheptil)-metanona y ácido 3-(1-pirrolidinil)fenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 192-193 °C, M+H = 403.



Ejemplo 161.

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

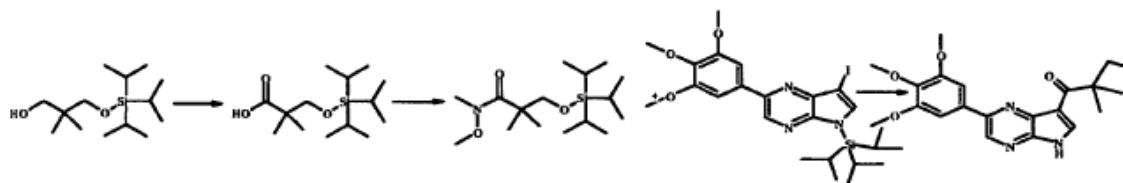
5 Adamantan-1-il-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona se preparó comenzando a partir de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y cloruro de adamantan-1-carbonilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 279-280 °C, M+H = 360.

10 Ejemplo 162.

Adamantan-1-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

15 Adamantan-1-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de adamantan-1-il-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona y ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 267-268 °C, M+H = 448.

Ejemplo 163.



20 Ácido 2,2-dimetil-3-triisopropilsilaniloxi-propiónico

Una solución de 2,2-Dimetil-3-triisopropilsilaniloxi-propan-1-ol (1,39 g, 5,34 mmol) (Journal of the American Chemical Society, 123(39), 9687-9688; 2001) disuelto en ACN (14 ml), CCl₄ (14 ml), y agua (22 ml) se trató con peryodato de sodio (4,57 g, 21,4 mmol) y después RuCl₃-H₂O (33 mg, 0,16 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, la mezcla de reacción se repartió entre DCM/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite negro. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-30% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 1,23 mg (84%) de ácido 2,2-dimetil-3-triisopropilsilaniloxi-propiónico. M-H = 569.

30 Ejemplo 164.

N-Metoxi-2,2,N-trimetil-3-triisopropilsilaniloxi-propionamida

35 Una solución de ácido 2,2-dimetil-3-triisopropilsilaniloxi-propiónico en diclorometano anhidro (13 ml) se trató lentamente con EDCI (1,03 g, 5,38 mmol) seguido de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (525 mg, 5,4 mmol), DMAP (55 mg, 0,045 mmol), y TEA (0,75 ml, 5,38 mmol). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre DCM/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite verdoso. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10-60% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó 1,13 mg (79%) de N-metoxi-2,2,N-trimetil-3-triisopropilsilaniloxi-propionamida como un aceite incoloro. M+H = 318.

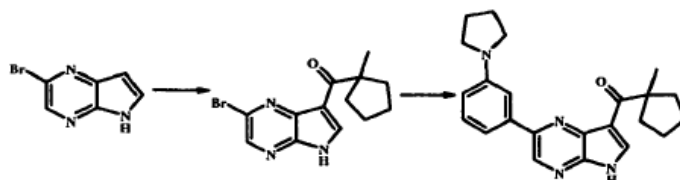
Ejemplo 165.

45 2-Metoxi-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona

Una solución de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (233 mg, 0,410 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se enfrió a -78 °C y se trató, con nBuLi (2,29M en hexanos, 0,25 ml, 0,57 mmol) por goteo. La solución se agitó durante 30 segundos y después se añadió por goteo 2,N-dimetoxi-2,N-dimetil-propionamida (198 mg, 1,23 mmol), disuelta en THF (5 ml),. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente 30 minutos. La mezcla de reacción se paró con NaHSO₄ saturado acuoso y después se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de

silice utilizando 10-50% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionando un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en THF (5 ml) y se trató con TBAF (1M en THF, 5,3 ml, 5,3 mmol) y se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ HCl 1N. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 10% [NH₄OH 5%:MeOH]/DCM como eluyente proporcionando 30 mg (11%) de 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona como un sólido amarillo pálido. PF 227-229 °C, M+H = 386.

Ejemplo 166.



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

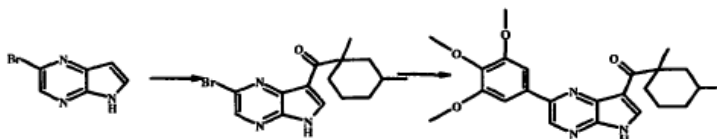
(2-Bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona se preparó comenzando a partir de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y cloruro de 1-metil-ciclopentanocarbonilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 206,9-207,9 °C, M+H = 308.

Ejemplo 167.

Metil-ciclopentil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona.

(1-Metil-ciclopentil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona y ácido 3-(1-pirrolidinil)fenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 242-243 °C, M+H = 375.

Ejemplo 168.



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

(2-Bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1,3-dimetil-ciclohexil)-metanona se preparó comenzando a partir de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y cloruro de 1,3-dimetilo ciclohexanocarbonilo (Journal of Organic Chemistry (1951), 16 920-9) siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 336.

Ejemplo 169.

(1,3-Dimetil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

(1,3-Dimetil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1,3-dimetilciclohexil)-metanona y ácido 3,4,5-trimetoxibencenoborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 229-231 °C, M+H = 424.

Ejemplo 170.

(1-Metil-ciclohexil)-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona.

(1-Metil-ciclohexil)-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclohexil)-metanona y 1-metil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 225-226 °C, M+H = 418.

Ejemplo 171.

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

- 5 [2-(4-Metilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y metil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 273-275 °C, M+H = 349.

Ejemplo 172.

10

(1-Metil-ciclohexil)-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

- 15 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y ácido 4-morfolin-4-il-fenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 233-235 °C, M+H = 405.

Ejemplo 173.

20

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

[2-(4-Dietilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y ácido 4-(dietilamino)fenilborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 211-213 °C, M+H = 391.

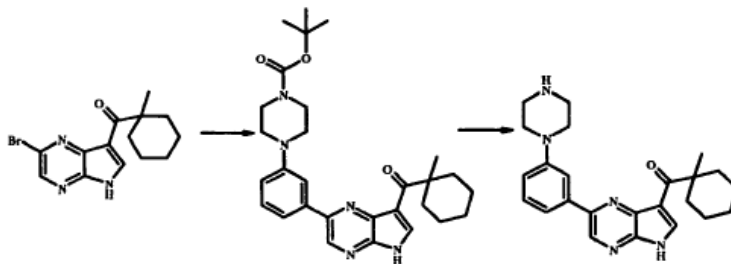
25

Ejemplo 174.

(1-Metil-ciclohexil)-[2-(4-piperidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

- 30 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(4-piperidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidina siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 234-236 °C, M+H = 403.

Ejemplo 175.



35

4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo 4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 212-213 °C, M+H = 504.

40

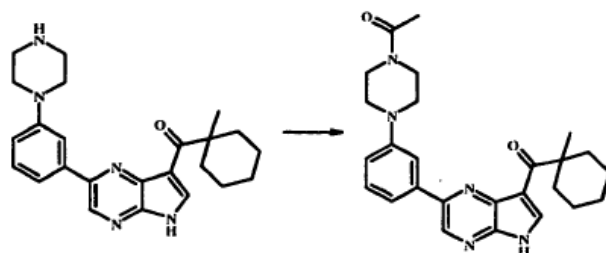
Ejemplo 176.

45

(1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-piperazin-1-yi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

- Una solución de 4-{3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (134 mg, 0,266 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TFA (1,0 ml, 13,4 mmol) y se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad, y el residuo resultante se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido amarillo. El sólido amarillo se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con 1:2 Et₂O/Hex para proporcionar 66 mg (61%) de (1-metil-ciclohexil)-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido amarillo pálido. M+H = 404.

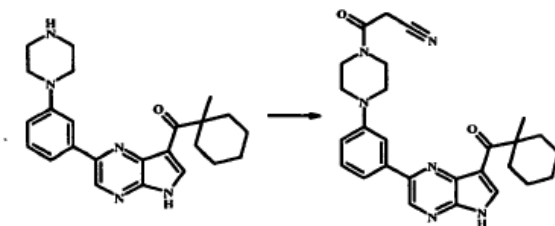
50



Ejemplo 177.

5 1-(4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona

Una solución a 0 °C de (1-metil-ciclohexil)-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (24 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml) se trató con anhídrido acético (0,01 ml, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/sat. NaHCO₃. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido blanco que se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con Et₂O y Hexanos para proporcionar un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en THF (2 ml) y se trató con NaOH 1N (0,05 ml, 0,05 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se repartió entre HCl 1N y EtOAc. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite marrón claro. El aceite se trituró con Et₂O proporcionando 4 mg (15%) de 1-(4-{3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona como un sólido marrón pálido. M+H = 446.



20 Ejemplo 178.

3-(4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo

Una solución de (1-metil-ciclohexil)-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (130 mg, 0,32 mmol), benzotriazol-1-ol (52 mg, 0,38 mmol), ácido ciano-acético (74 mg, 0,39 mmol), y clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida (74 mg, 0,39 mmol), en DCM (35 ml), se trató con TEA (0,13 ml, 0,97 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La trituración del sólido resultante con 1:1 Et₂O/ Hex proporcionó 85 mg (56%) de 3-(4-{3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo como un sólido blanco apagado. PF 214-216 °C, M+H = 471.

Ejemplo 179.

35 4-(4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carbolil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-(4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carbolil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó comenzando a partir de (1-metilciclohexil)-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona y piperidina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 615.

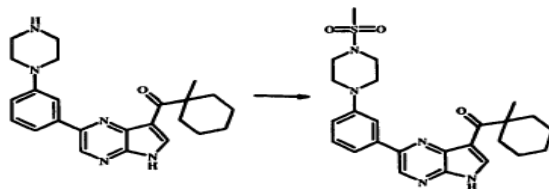
Ejemplo 180.

45 (1-Metil-ciclohexil)-(2-{3-[4-(piperidina-4-carbolil)-piperazin-1-il]-fenil}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona

Metil-ciclohexil)-(2-{3-[4-(piperidina-4-carbolil)-piperazin-1-il]-fenil}-5H-pirrolol [2,3-b] pirazin-7-il)-metanona se

preparó siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. MP>300 °C, M+H = 515.

Ejemplo 181.



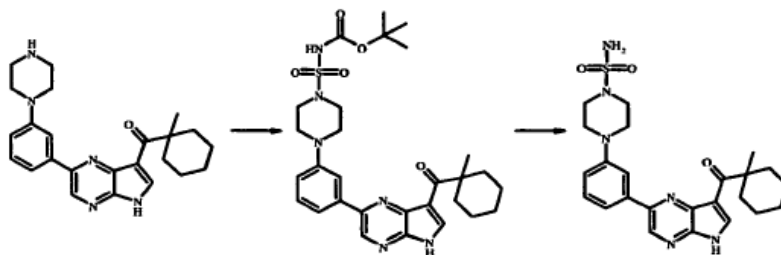
5

{2-[3-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metilciclohexil)-metanona

Una solución de (1-metil-ciclohexil)-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (135 mg, 0,33 mmol) en piridina (3 ml), a 0 °C, se trató con cloruro de metano sulfonilo (0,03 ml, 0,367 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1,5 horas, y después a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1N enfriado con hielo y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando una película amarilla. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando 3% [NH₄OH 5%:MeOH]/ DCM como eluyente proporcionando 36 mg (22%) de {2-[3-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metilciclohexil)-metanona como un sólido blanco apagado. PF 230-231 °C, M+H = 482.

15

Ejemplo 182.



20 Ácido carbámico, N-[4-{3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-sulfonil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una solución de isocianato de clorosulfonilo (0,07 ml, 0,77 mmol) en DCM (5 ml), a 0 °C, se trató por goteo con 2-metil-propan-2-ol (0,07 ml, 0,77 mmol). Tras agitar durante 30 minutos, se añadió TEA (0,36 ml, 2,58 mmol), seguido de una solución de (1-metil-ciclohexil)-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (260 mg, 0,644 mmol) en 1:1 DCM/ DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y después se repartió entre EtOAc/ agua. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 20-100% EtOAc en hexanos como eluyente proporcionando 193 mg (51%) de ácido carbámico, N-[4-{3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-sulfonil]-, 1,1-dimetiletil éster como un sólido amarillo pálido. M+H = 583.

30

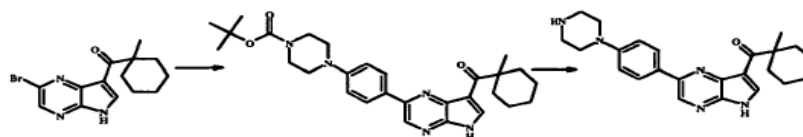
Ejemplo 183.

35 Amida del ácido 4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-sulfónico

Una solución de ácido carbámico, N-[4-{3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-sulfonil]-, éster de 1,1-dimetiletilo (180 mg, 0,309 mmol) en DCM (5 ml), a 0 °C, se trató con TFA (1,0 ml, 13,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó entonces en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre sat. Na₂CO₃ y DCM. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando un sólido amarillo. El sólido amarillo se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con 1:1 Et₂O/ Hex proporcionando 98 mg (66%) amida de ácido 4-{3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-sulfónico como un sólido blanco apagado. PF 233-235 °C, M+H = 483.

40

Ejemplo 184.



4-{4-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilo}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

5

4-{4-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilo}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó comenzando a partir de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 504.

10

Ejemplo 185.

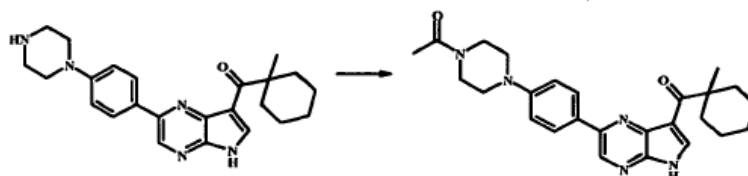
(1-Metil-ciclohexil)-[2-(4-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

15

Una solución de 4-{4-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,069 mmol) en DCM (5 ml), a 0 °C, se trató con TFA (0,15 ml, 2,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se sometió a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad, y el residuo resultante se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando 25mg (89%) de (1-metil-ciclohexil)-[2-(4-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido amarillo. PF 214-216 °C, M+H = 404.

20

Ejemplo 186.



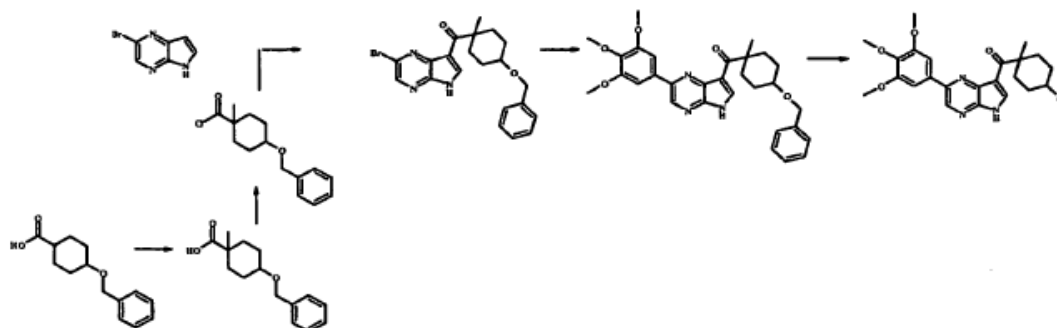
25

1-(4-{4-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona

1-(4-{4-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona se preparó siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. PF 278-284,9 °C, M+H = 446.

30

Ejemplo 187.



Ácido 4-benciloxi-1-metil-ciclohexanocarboxílico

35

A una solución de LDA (realizada mediante adición por goteo de nBuLi (2,38M, 13,45 ml, 32,01 mmol) a una solución a -78 °C de diisopropil amina (4,5 ml, 32,0 mmol), en THF (160 ml), a -78 °C), se añadió ácido 4-benciloxi-ciclohexanocarboxílico (3,75 g, 16,0 mmol) (Solicitud de Pat. Eur. (1984), 33 pp. PE 123238A2) disuelto en THF (24 ml). Tras la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Mel (filtrado a través de alúmina básica) a la mezcla de

40

reacción, por goteo. Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se paró con agua helada que contenía éter, y las capas acuosas se recogieron. La fase orgánica se lavó una vez con agua, y la fase acuosa se combinó con las anteriores capas acuosas. Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl 2N (pH= 1), y se extrajeron cuatro veces con éter. Los extractos de éter se disolvieron en salmuera, se secaron sobre

5 MgSO₄, se filtraron, y se concentraron proporcionando 3,3 g (83%) de ácido 4-benciloxi-1-metilciclohexanocarboxílico como un sólido blanco apagado. M-H = 247.

Ejemplo 188.

10 Cloruro de 4-benciloxi-1-metil-ciclohexanocarboxilo

Una solución de ácido 4-benciloxi-1-metil-ciclohexanocarboxílico (1,71 g, 6,89 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en alto vacío proporcionando 1,84 g (99%) de cloruro de 4-benciloxi-1-metil-ciclohexanocarboxilo como un aceite amarillo.

15 Ejemplo 189.

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

Una solución de 2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina (531 mg, 2,68 mmol) y 4-benciloxi-1-metil-ciclohexanocarboxilo cloruro de (2,15 g, 8,05 mmol) en Tolueno anhídrido (16 ml) se trató con Et₂AlCl (1M en hexanos, 5,36 ml, 5,36 mmol), por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se paró con NaHCO₃ sat., y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre EMO₄, se filtró, y se concentró proporcionando un aceite marrón oscuro. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-50% Et₂O en DCM como eluyente proporcionó 205 mg (18%) de (4-benciloxi-1-metilciclohexil)-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona como un sólido amarillo pálido. M-H = 426.

25 26

Ejemplo 190.

30 (4-Benciloxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5 H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

(4-Benciloxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó comenzando a partir de (4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-metanona y ácido 3,4,5-trimetoxibencenoborónico siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H= 516.

35

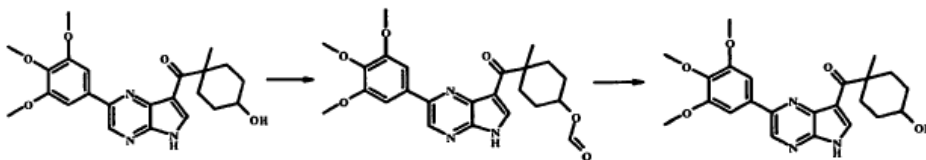
Ejemplo 191.

(4-Hidroxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona

Una solución de (4-benciloxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (36 mg, 0,070 mmol) y 10% Pd/C (10 mg), en THF (10 ml) y EtOH (8 ml), se hidrogenó durante 5 días bajo una atmósfera de H₂ de 60 psi. La mezcla de reacción se purgó al vacío con argón (3x), y se filtró a través de un tapón de celite utilizando THF y DCM. El filtrado se concentró proporcionando un aceite opaco que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 0-10% MeOH en EtOAc como eluyente proporcionó 39 mg (36%) de (4-hidroxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido amarillo pálido. PF 242-244 °C M+H = 426.

45

Ejemplo 192.



50 Formiato de 4-metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclohexilo

Una solución de (4-hidroxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona (19 mg, 0,045 mmol), trifenilfosfina (23 mg, 0,088 mmol), y ácido fórmico (0,003 ml, 0,087 mmol), en THF (0,4 ml), se trató con azodicarboxilato de dietilo (0,01 ml, 0,092 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando EtOAc 70% en hexanos como eluyente proporcionando 12 mg (59%) de formiato de 4-metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclohexilo como un sólido blanco. M+H = 454.

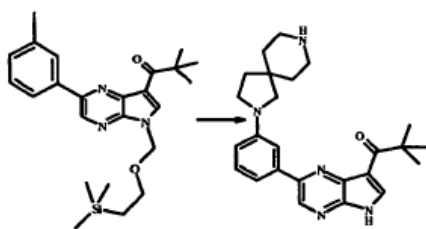
55

Ejemplo 193.

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

5 Una solución de formiato de 4-metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclohexilo (12 mg, 0,026 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con NaOH ac. 2N (0,2 ml, 0,4 mmol) y se dejó en agitación a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ sat. NH₄Cl ac., y las capas orgánicas se recogieron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-10% { NH₄OH 5%:MeOH} en DCM como eluyente
10 proporcionó 10 mg (89%) de (4-hidroxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un sólido blanco. M+H = 426.

Ejemplo 194.



15 1-{2-[3-(2,8-Diaza-spiro[4,5]dec-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

Una solución de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (321 mg, 0,59 mmol), CuI (17 mg, 0,089 mmol), prolina (21 mg, 0,18 mmol), K₂CO₃ (182 mg, 1,3 mmol), y 2,8-diaza-spiro[4,5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,1 mmol), en DMSO(3 ml), se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10-70% EtOAc en hexano como eluyente proporcionó 406 mg (100%) de un aceite naranja que se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con TFA (1,2 ml, 16 mmol) durante 3 horas. La mezcla de reacción se paró y se repartió entre EtOAc/ Na₂CO₃ sat. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se trató con NaOH ac. 1N (hasta pH= 12). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo ácida mediante la adición de HCl 1N, y después se repartió entre EtOAc/ NaHCO₃ sat. (3x). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-10% { NH₄OH 5%:MeOH} en DCM como eluyente proporcionó 62 mg (26%) de 1-[2-[3-(2,8-diaza-spiro[4,5]dec-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona como un sólido marrón. M+H = 418.

Ejemplo 195.

35 1-[2-[3-(2,7-Diaza-spiro[4,5]dec-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

1-[2-[3-(2,7-Diaza-spiro[4,5]dec-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y 2,7-diaza-spiro[4,5]decano-7-carboxilato de terc-butilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 418.

Ejemplo 196.

45 1-[2-[3-(2,7-Diaza-spiro[4,4]non-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

1-[2-[3-(2,7-Diaza-spiro[4,4]non-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y 2,7-diaza-spiro[4,4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 404.

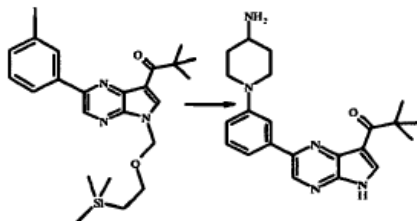
Ejemplo 197.

55 1-[2-[3-(2,2-Dimetil-propilamino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

1-[2-[3-(2,2-Dimetil-propilamino)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-[2-(3-yodofenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-

2,2-dimetil-propan-1-ona y 2,2-dimetil-propilamina siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 387.

Ejemplo 198.



5 1-{2-[3-(4-Amino-piperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

Una solución de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (447 mg, 0,83 mmol), CuI (43 mg, 0,23 mmol), prolina (52 mg, 0,45 mmol), K₂CO₃ (340 mg, 2,5 mmol), y piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo (500 mg, 2,1 mmol), en DMSO (3,8 ml), se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ Agua. La fase orgánica se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10-70% EtOAc en hexano como eluyente proporcionó 295 mg (58%) de un aceite naranja que se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con TFA (5 ml, 66 mmol) for 16 horas. La mezcla de reacción se retiró y se repartió entre EtOAc/ Na₂CO₃ sat. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 3-20% { NH₄OH 5%: MeOH} en DCM como eluyente proporcionó un sólido que se trituró con 1:1 Et₂O/ Hex proporcionando 85 mg (27%) de 1-{2-[3-(4-amino-piperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo pálido. M+H = 378.

Ejemplo 199.

20

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

1-{2-[3-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y pirrolidin-3-ilmetil-carbamato de terc-butilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 378.

25

Ejemplo 200.

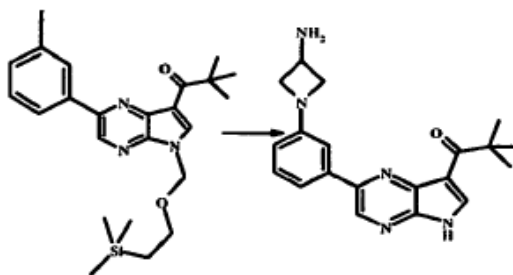
30

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

1-{2-[3-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y 2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 392.

35

Ejemplo 201.

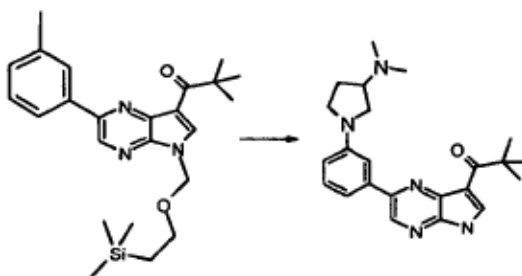


40 1-{ 2-[3-(3-Amino-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il }-2,2-dimetil-propan-1-ona

Una solución de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (500 mg, 0,93 mmol), CuI (35 mg, 0,18 mmol), prolina (43 mg, 0,37 mmol), K₂CO₃ (515 mg, 3,7 mmol), y clorhidrato de azetidín-3-il-carbamato de terc-butilo (1,364 g, 7,9 mmol), en DMSO (8,5 ml), se agitó en un tubo sellado a 100 °C

durante 2 días. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ Agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10-100% EtOAc en hexano como eluyente proporcionó 283 mg (52%) de un sólido amarillo que se disolvió en DCM (4 ml) y se trató con TFA (4 ml, 53 mmol) durante 16 horas. La mezcla de reacción se retiró y se repartió entre EtOAc/ Na₂CO₃ sat.. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El material bruto se disolvió en EtOH (9 ml) y se trató con NaOAc (1,271 g, 9,3 mmol) durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua y las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-20% { NH₄OH 5%:MeOH} en DCM como eluyente proporcionó un sólido que se trituró con 1:1 Et₂O/ Hex proporcionando 8 mg (2,4%) de 1-{2-[3-(3-amino-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo pálido. M+H = 350.

Ejemplo 202.



15 1-{2-[3-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

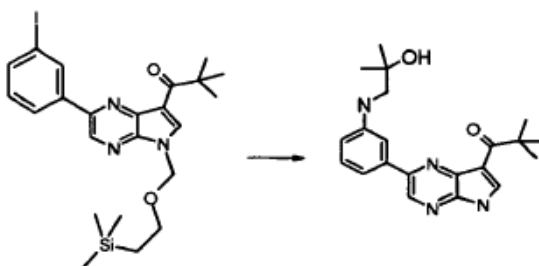
Una solución de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (285 mg, 0,53 mmol), CuI (40 mg, 0,21 mmol), prolina (49 mg, 0,43 mmol), K₂CO₃ (367 mg, 2,7 mmol), y dimetil-pirrolidin-3-il-amina (608 mg, 5,3 mmol), en DMSO (1,0 ml), se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 6-100% EtOAc en hexano como eluyente proporcionó 221 mg (79%) de un sólido amarillo que se disolvió en DCM (4 ml) y se trató con TFA (4 ml, 53 mmol) durante 16 horas. La mezcla de reacción se retiró y se repartió entre EtOAc/ Na₂CO₃ sat.. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El material bruto se disolvió en EtOH (5 ml) y se trató con NaOAc (724 mg, 5,3 mmol) durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua y las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-20% { NH₄OH 5%: MeOH} en DCM como eluyente proporcionó 97 mg (47%) de 1-{2-[3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrólo[2,3-b] pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona un sólido amarillo. PF 204-206 °C, M+H = 392.

Ejemplo 203.

2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona

35 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y 2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 378.

Ejemplo 204.

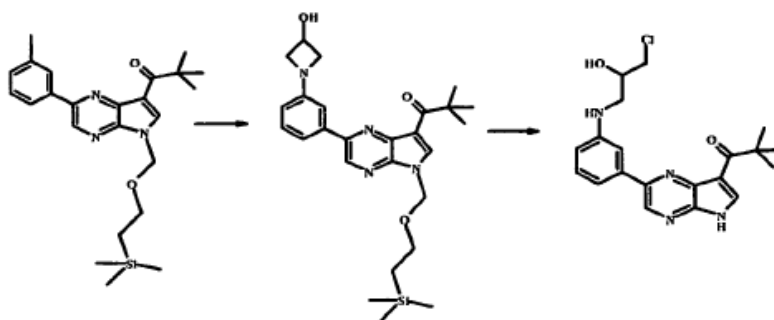


40 1-{2-[3-(2-Hidroxi-2-metil-propilamino)-fenil]-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

Una solución de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (294 mg, 0,55 mmol), CuI (42 mg, 0,22 mmol), prolina (51 mg, 0,44 mmol), K₂CO₃ (379 mg, 2,7 mmol), y 1-amino-2-

metil-propan-2-ol (489 mg, 5,5 mmol), en DMSO (1 ml), se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 6-50% EtOAc en hexano como eluyente proporcionó 265 mg (97%) de un aceite naranja que se disolvió en THF (10 ml) y se trató con TBAF (1M en THF, 3 ml, 3 mmol) durante 16 horas. La mezcla de reacción se retiró y se repartió entre EtOAc/ NH₄Cl sat. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre EMO₄, se filtraron, y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en EtOH (5 ml) y se trató con acetato de sodio (724 mg, 8,8 mmol) y se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ agua, y las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-10% {5% NH₄OH:MeOH} en DCM como eluyente proporcionó 107 mg (53%) de 1-{2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo. M+H = 367.

Ejemplo 205.



15 1-[2-[3-(3-Hidroxi-azetidín-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

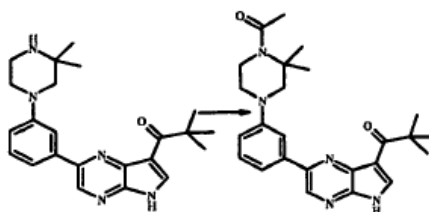
20 1-[2-[3-(3-Hidroxi-azetidín-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó comenzando a partir de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y clorhidrato de azetidín-3-ol siguiendo el mismo procedimiento de RO5364753. M+H = 481.

Ejemplo 206.

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

30 Una solución de 1-[2-[3-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (36 mg, 0,075 mmol), en MeOH (1 ml), se trató con HCl ac. al 18,5% (1,75 ml). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad, y el residuo resultante se recogió en 10 mL de EtOAc y 5 mL de NaHCO₃ sat. ac. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos y después se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-10% MeOH en EtOAc como eluyente proporcionó 10 mg (35%) de 1-[2-[3-(3-cloro-2-hidroxi-propilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo. M+H = 387.

Ejemplo 207.

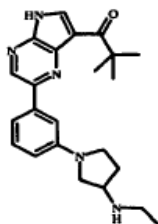


40 1-[2-[3-(4-Acetil-3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

45 Una solución de 1-[2-[3-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-SH-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (28 mg, 0,07 mmol), en DCM (5 ml), se trató con piridina (5 gotas de una pipeta Pasteur), seguido de anhídrido acético (4 gotas de una pipeta Pasteur). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ Agua, y las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre

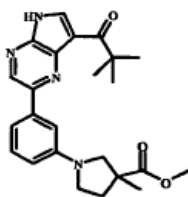
EMO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se trató con NaOH 1N (0,3 ml, 0,3 mmol). Tras agitar durante aproximadamente 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/ HCl 1N, y la fase orgánica se recogió, se lavó con NaHCO₃ sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-10% { NH₄OH 5%:MeOH} en DCM como eluyente proporcionó 22 mg (72%) de 1-{2-[3-(4-acetil-3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo. M+H = 434.

Ejemplo 208.



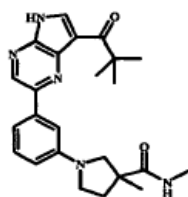
10 1-{2-[3-(3-Etilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il }-2,2-dimetil-propan-1-ona se obtuvo calentando 1-{2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona y 3-etilaminopirrolidina (TCI-US) con yoduro de cobre (I) 15 mol%, prolina 30 mol%, y exceso de carbonato de potasio en dimetilsulfóxido con purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 10% de etanol en acetato de etilo): p.f. 200-202 °C; EM m/z 392 (M+H).

Ejemplo 209.



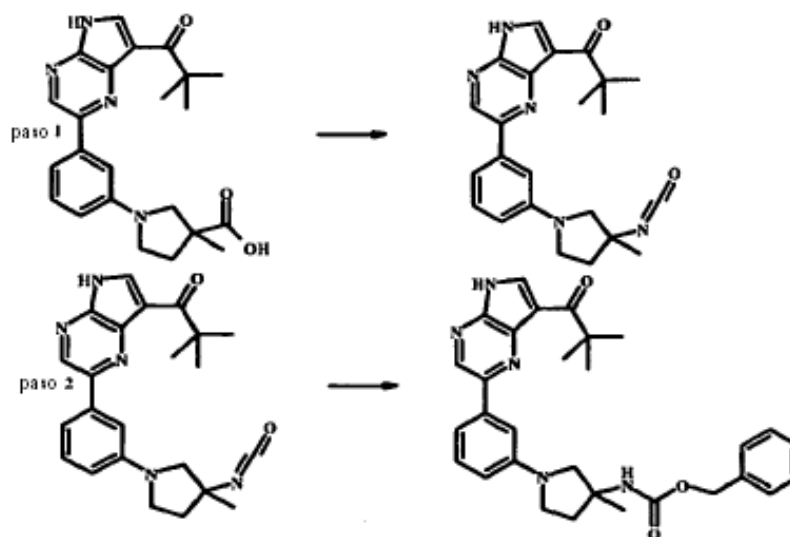
20 1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidina-3-carboxilato de metilo se obtuvo de acuerdo con el proceso catalizado con cobre descrito inmediatamente antes sustituyendo 3-etilaminopirrolidina con metilo 3-metilpirrolidina 3-carboxilato: p.f. 198-200 °C; EM m/z 421 (M+H).

Ejemplo 210.



La metilamida del ácido 1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico se preparó mediante el tratamiento de 1-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (190 mg, 0,3 mmol) con metanol (3 mL) e hidróxido de potasio (2 mL, 0,5 M acuoso). Tras repartir la mezcla entre ácido acético acuoso al 10% y acetato de etilo, el ácido deseado (110 mg, 0,27 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) y se trató con diimidazol carbonilo (46 mg, 0,28 mmol) y se calentó a 65 °C durante 2 horas. Metilamina (2 mL) se condensó a -20 °C en un recipiente de pared ancha. La mezcla anterior se añadió y el recipiente se selló de forma inmediata y se calentó a 50 °C durante 5 días. Tras enfriar, los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre ácido acético acuoso al 2% y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se envejecieron sobre sulfato de sodio anhidro. El compuesto del título se obtuvo como un polvo (26 mg) tras la cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 40 a 100% de acetato de etilo -hexanos): p.f. 252-254 °C; EM m/z 419 (M+H).

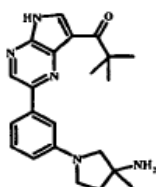
Ejemplo 211.



- 5 Paso 1: (1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidin-3-il)-carbamato de bencilo se obtuvo mediante el tratamiento del ácido 1-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos, 105 mg, 0,26 mmol) con difenilfosforil azida (0,06 mL, 0,27 mmol) en tolueno (5 mL) y trietilamina (0,07 mL, 0,52 mmol). La solución resultante se calentó a 70 °C durante 18 horas.
- 10 Paso 2: La solución se trató entonces con bencil alcohol (0,5 mL) y se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se cargó directamente sobre gel de sílice. El compuesto del título se eluyó con 50 a 80% de acetato de etilo - hexanos (20 mg como una espuma): EM m/z 512 (M+H).

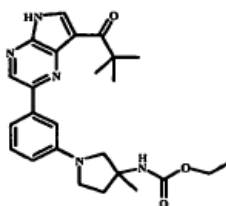
Ejemplo 212.

15

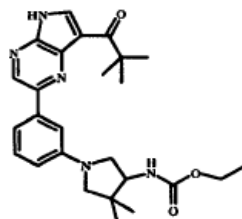


- 20 1-{2-[3-(3-Amino-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona se obtuvo mediante la eliminación de los volátiles del paso 1 con un evaporador rotativo y llevando a cabo el paso 2 de la siguiente manera: Disolver el residuo (aprox. 0,4 mmol) del paso 1 en 1,4-dioxano (7 mL) y añadir a la solución en reflujo de ácido clorhídrico acuoso al 35% (7 mL). Enfriar tras 40 minutos y eliminar los volátiles. Repartir el residuo entre tampón a pH 9 y acetato de etilo (5 X 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se guardaron sobre sulfato de sodio anhidro y después los volátiles se eliminaron. El compuesto del título se aisló (36 mg, polvo) mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0,1% iso-propilamina en acetato de etilo, gradiente de etanol de 0 a 5%): p.f. 216-218 °C; EM m/z 378 (M+H).

25

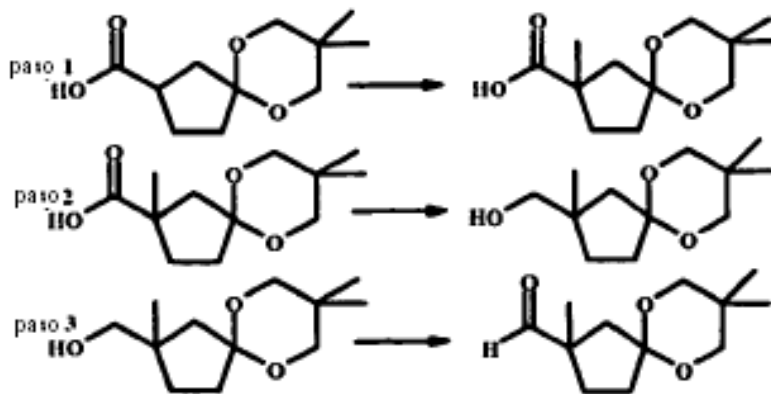


(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-il)-carbamato de etilo se obtuvo (21 mg, espuma) sustituyendo bencil alcohol con etanol en el paso 2: EM m/z 450 (M+H).



(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilo-4,4-dimetil-pirrolidin-3-il)-carbamato de etilo se preparó mediante el proceso de aminación general utilizado para preparar 1-{2-[3-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona sustituyendo 3-etilaminopirrolidina con ácido 4,4-dimetilpirrolidina 3-carboxílico (Tyger) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 25 a 100% de acetato de etilo -hexanos). El ácido resultante sustituyó el ácido 1-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidina-3-carboxílico en el paso 1 anterior y etanol sustituyó al bencil alcohol en el paso 2 anterior. El compuesto del título (11 mg) se obtuvo como una espuma: p.f. 118-120 °C; EM m/z 464 (M+H).

Ejemplo 213.

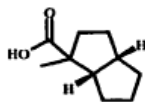


2,8,8-Trimetil-6,10-dioxa-spiro[4,5]decano-2-carbaldehído.

Paso 1: ácido 8,8-dimetil-6,10-dioxa-spiro[4,5]decano-2-carboxílico (3,5 g, 16,4 mmol, solicitud alemana DE 4312832) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se añadió a una solución a 0 °C de dietilamida de litio (36 mmol en 100 mL de tetrahidrofurano) y después se calentó a 50 °C durante 2 horas. La solución resultante se permitió enfriar a temperatura ambiente y se trató con yodometano (1,1 mL, 18,2 mmol). Tras agitar durante 4 horas, la mezcla se vertió en cloruro de amonio (2,2 g disueltos en 50 mL de agua) y tolueno. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se almacenaron sobre sulfato de sodio anhidro. El ácido bruto se obtuvo tras la filtración y la eliminación de volátiles y se utilizó directamente en el siguiente paso.

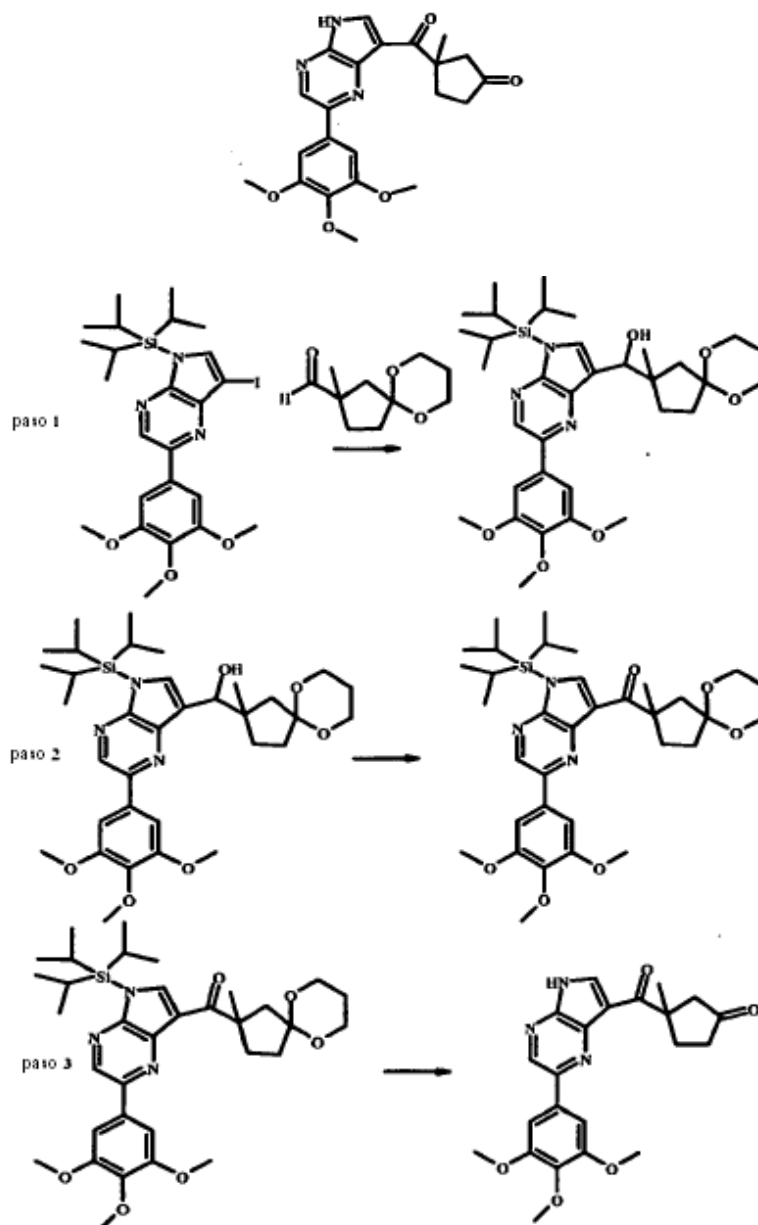
Paso 2: El ácido (aprox., 15 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (60 mL) y se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió por goteo hidruro de aluminio litio (11 mL, 44 mmol, 4 M en éter) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Tras enfriar a 0 °C, la mezcla se trató con sal de Glauber (aprox. 10 g), después se añadió agua (30 mL), e hidróxido de sodio acuoso (30 mL, 30 mmol, 1 M). La mezcla se dejó calentar a TA y se filtró a través de Celite. La pasta de filtro se lavó con THF-tolueno y se combinó con el filtrado. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se almacenaron sobre sulfato de sodio anhidro. Un aceite (480 mg) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 25 a 75% de acetato de etilo en hexanos) y las propiedades espectroscópicas son consistentes con el alcohol deseado (480 mg).

Paso 3: Se disolvió dimetil sulfóxido (anhidro, 0,34 mL, 4,4 mmol) en diclorometano (20 mL) y se enfrió a -70 °C. Se añadió por goteo cloruro de oxalilo (1,44 mL, 2,9 mmol), diclorometano 2 M) y la solución burbujeante se agitó durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución de diclorometano (10 mL) del alcohol anterior (475 mg, 2,2 mmol) al reactivo de -70°C. Tras 20 minutos, se añadió rápidamente trietilamina (0,76 mL, 5,5 mmol) y el baño de frío se retiró. La mezcla se paró tras 45 minutos totales con bicarbonato de potasio acuoso y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 X 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se guardaron sobre sulfato de sodio anhidro. Un aceite (550 mg, 2,2 mmol, impuro con DMSO) resultó de la eliminación de los volátiles y las propiedades espectroscópicas fueron consistentes con el aldehído deseado.



El ácido (3aS,6aS)-1-metil-octahidro-pentalen-1-carboxílico se obtuvo de acuerdo con este ejemplo sustituyendo el ácido 8,8-dimetil-6,10-dioxa-spiro[4,5]decano-2-carboxílico con ácido (3aS,6aS)-octahidro-pentalen-1-carboxílico (Tetrahedron 1964, 20, 1843) en el paso 1 y no realizando los pasos 2 y 3.

5 Ejemplo 214.



10 3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclopentanona se preparó mediante los siguientes pasos:

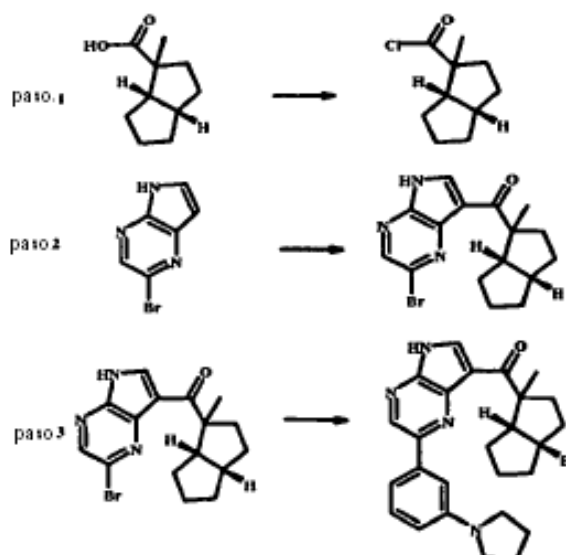
15 Paso 1: 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b] pirazina (830 mg, 1,47 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (15 mL) y se enfrió a -70°C . Se añadió por goteo una solución de complejo cloruro de isopropilmagnesio -cloruro de litio (3,5 mL, 4,5 mmol), tetrahidrofurano 1,3 M) y tras 10 minutos del inicio de la adición, se añadió entonces rápidamente una solución de tetrahidrofurano (3 mL) del aldehído producido anteriormente (550 mg, 2,2 mmol). La solución dorada se calentó a 0°C tras 1 hora y se mantuvo a 0°C durante otra

hora. Se paró entonces con bicarbonato de potasio acuoso y tolueno. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL) y se guardó sobre sulfato de sodio anhidro. Los volátiles se eliminaron resultando en un aceite y la LCMS sugiere que los productos principales son del PM deseado (alcoholes) y la pérdida de TIPS (alcohol).

5 Paso 2: La mezcla de alcoholes (aprox. 1,47 mmol) se disolvió en diclorometano (12 mL) y se trató con bicarbonato de sodio (380 mg, 4,5 mmol). Con agitación vigorosa, se añadió en una porción periodinano de Dess-Martin (685 mg, 1,6 mmol, Aldrich) y la agitación continuó durante 40 minutos. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y tiosulfato sódico acuoso al 5% (10 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 X 25 mL) y se guardó sobre sulfato de sodio anhidro.

10 Paso 3: La mezcla oxidada se disolvió en acetona (3 mL) a temperatura ambiente y se trató con ácido clorhídrico acuoso (1,5 mL, 1,5 mmol, 1 M). La solución amarilla proporcionó un precipitado tras 5 minutos y la agitación continuó durante 16 horas. La mezcla se paró con bicarbonato potásico acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se guardaron sobre sulfato de sodio anhidro. El compuesto del título (153 mg) se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10 a 90% de acetato de etilo en hexanos) como un polvo blanco: p.f. 238-240 °C; EM m/z 410 (M+H).

Ejemplo 215.

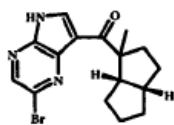


20 ((3aS,6aS)-1-Metil-octahidro-pentalen-1-il)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-SH-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona se preparó mediante:

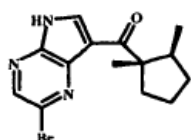
25 Paso 1: el ácido (3aS,6aS)-1-Metil-octahidro-pentalen-1-carboxílico (315 mg, 1,9 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (3 mL) a temperatura ambiente y se trató con cloruro de oxalilo (1,9 mL, 2M en diclorometano) seguido de una gota de N,N-dimetilformamida. La solución burbujeante se calentó a 50 °C durante 2 horas y después los volátiles se eliminaron al vacío. El cloruro del ácido bruto se utilizó sin espera.

30 Paso 2: El cloruro del ácido se utilizó directamente disolviéndolo en 1,2-dicloroetano (3 mL) bajo argón. La solución se trató con 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (45 mg, 0,23 mmol) y cloruro de dietilaluminio (0,7 mL, 0,7 mmol, hexano 1 M). La mezcla proporcionó una solución tras calentar a 85 °C. Se enfrió tras 24 horas y se repartió entre hidrógeno fosfato de dipotasio 2 M y diclorometano (4 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se guardaron sobre sulfato de sodio anhidro. La cetona deseada se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10 a 40% de acetato de etilo en hexanos) y se obtuvo como un polvo (55 mg). El polvo tostado poseía propiedades espectroscópicas consistentes con la de la cetona deseada.

35 Paso 3: La cetona (45 mg, 0,10 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) y carbonato de potasio (38 mg, 0,3 mmol, disuelto en 0,2 mL de agua) en un recipiente de reacción de microondas. La solución se purgó con una corriente de gas argón. Se añadieron ácido 3-(1-pirrolidino)fenilborónico (30 mg, 0,15mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) paladio (1:1 complejo diclorometano, 85 mg, 0,10 mmol). El vial se selló, se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El bifenilo deseado (27 mg, eluyente: 40 a 80% de acetato de etilo en hexano) se obtuvo como un sólido amarillo: p.f. 200-202 °C; EM m/z 415 (M+H).

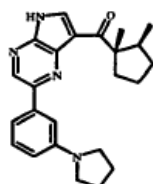


(2-Bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-((3aS,6aS)-1-metil-octahidro-pentalen-1-il)-metanona se obtuvo tras el paso 2 y sin llevar a cabo el paso 3 del ejemplo anterior: p.f. espuma; EM m/z 348 (M+H) y 350 (M+H).



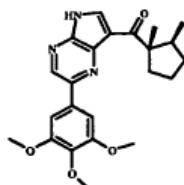
5 (2-Bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(cis-1,2-dimetil-ciclopentil)-metanona se preparó como el racemato de acuerdo con el ejemplo anterior sustituyendo el ácido (3aS,6aS)-1-metil-octahidro-pentalen-1-carboxílico con ácido *cis*-1,2-dimetil-ciclopentanocarboxílico racémico (520 mg, 3,7 mmol, J. Org. Chem. 1969, 34, 1103) en el paso 1 y sin llevar a cabo el paso 3: p.f. 178-180 °C; EM m/z 322 (M+H) y 324 (M+H).

10



15 (*cis*-1,2-Dimetil-ciclopentil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona de acuerdo con el ejemplo anterior sustituyendo el ácido (3aS,6aS)-1-metil-octahidropentalen-1-carboxílico con el ácido *cis*-1,2-dimetil-ciclopentanocarboxílico racémico (J.Org.Chem. 1969, 34, 1103) en el paso 1: p.f. espuma; EM m/z 389 (M+H).

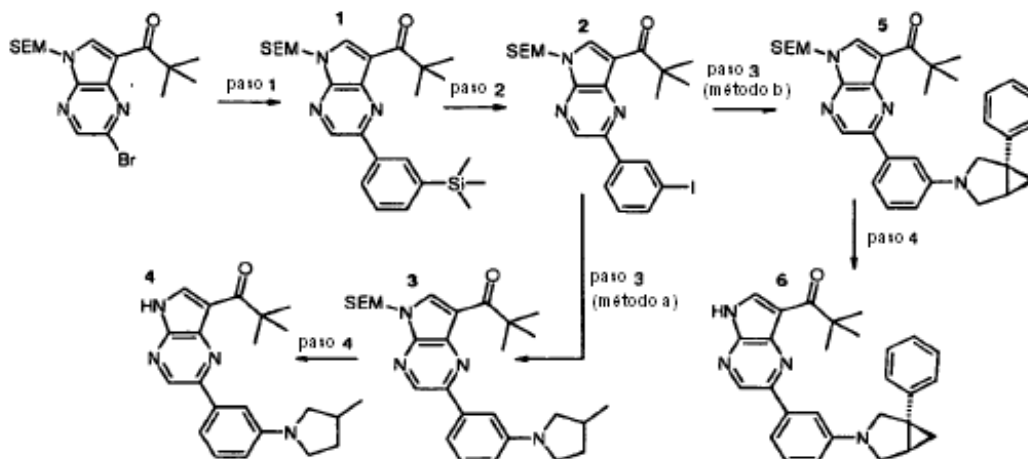
15



20 (*cis*-1,2-Dimetil-ciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona de acuerdo con el ejemplo anterior sustituyendo el ácido (3aS,6aS)-1-metil-octahidropentalen-1-carboxílico con el ácido *cis*-1,2-dimetil-ciclopentanocarboxílico racémico (J. Org. Chem. 1969, 34, 1103) en paso 1 y sustituyendo el ácido 3-(1-pirrolidino)fenilborónico con ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico en el paso 3: p.f. 234-236 °C; EM m/z 450 (M+H).

20

Ejemplo 216.



- 5 Paso 1 -4,4 mL de K₂CO₃ 2M desgasificado acuoso (8,8 mmol) se añadieron bajo argón a una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (1,2 g, 2,91 mmol), ácido 3-trimetilsililfenilborónico (0,85 g, 4,379 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,5 g, 0,433 mmol) en 25 mL de 1,4-dioxano desgasificado. La solución amarilla resultante se agitó a 80 °C durante la noche antes de enfriarse a TA y se filtró a través de un cartucho Varian Chem Elut. El cartucho se eluyó dos veces con 1,4-dioxano y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/[hexanos/tolueno/EtOAc 6/3,8/0.2] 100-0% hexanos) para proporcionar 1,15 g de 1 (rendimiento del 82%)
- 10 Metil-ciclopentil]-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolol [2,3-b] pirazin-7-il]-metanona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona como material de partida. El producto se aisló con un rendimiento del 93% tras la purificación mediante cromatografía en SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-5% EtOAc).
- 15 Metil-ciclohexil]-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolol [2,3-b] pirazin-7-il]-metanona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando (2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona como material de partida. El producto se aisló con un rendimiento del 52% tras la purificación mediante cromatografía en SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-5% EtOAc).
- 20 Paso 2 - Se añadió por goteo monoclóruo de yodo 1M en DCM (9 mL, 9 mmol) a 0 °C y bajo argón a una mezcla de 1 (1,1 g, 2,283 mmol) y K₂CO₃ (1,26 g, 9,116 mmol) en 50 mL de DCM desgasificado. La mezcla resultante se agitó a 0 °C a TA durante dos horas antes de pararse mediante la adición de tiosulfato sódico al 10% acuoso. La fase acuosa se reextrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/[hexanos/tolueno/EtOAc 6/3,8/0.2] 10/0 a 0/10) para proporcionar 1,2 g de 2 (rendimiento >95%).
- 25 [2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol [2,3-b] pirazin-7-il]-[1-metil-ciclopentil]-metanona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando (1-metil-ciclopentil)-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como material de partida. El producto se aisló en un rendimiento del 11% junto con 50% de [2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-[1-metilciclopentil]-metanona mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-10% EtOAc).
- 30 [2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol [2,3-b] pirazin-7-il]-[1-metil-ciclohexil]-metanona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando (1-metilciclohexil)-[5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como material de partida. El producto se aisló en un rendimiento del 70% mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-7% EtOAc).
- 35 Paso 3 -Método a: Una mezcla de 2 (0,1 g, 0,187 mmol), 3 (0,032 g, 0,374 mol), yoduro de cobre (0,004 g, 18,67 mmol), DL-prolina (0,004 g, 37,35 mmol), y K₂CO₃ (0,052 g, 0,374 mmol) en 0,5 mL de DMSO se desgasificó durante cinco minutos al burbujear argón a través de la mezcla. El resultado se agitó a 90 °C durante la noche antes de enfriarse a TA y se repartió entre H₂O y Et₂O. La fase acuosa se reextrajo dos veces con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-15% EtOAc) para proporcionar 0,075 g de 4 (rendimiento del 61%)
- 40 1-[2-[3-((1S, 5R, 6R)-6-metanosulfonilmetil-3-aza-biciclo [3,1,0] hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando (1S,5R,6R)-6-metanosulfonilmetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano (rendimiento del 26%).
- 45 1-[2-[(3aR,6aS)-3-(Hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando el clorhidrato de 3-azabiciclo[3,3,0]octano comercialmente disponible (rendimiento del 44%).
- 50 1-[2-[3-((1S,5R,6R)-6-Metoximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 2 y (1S,5R,6R)-6-metoximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano (rendimiento del 28%).
- 55 1-[2-[3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 2 y el comercialmente disponible piperidin-4-ol.
- 60 1-[2-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol [2,3-b] pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 2 y el clorhidrato de 4-metil-piperidin-4-ol comercialmente disponible (rendimiento del 69%). En esta reacción, seis equivalentes de K₂CO₃ se utilizaron en lugar de dos.

N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-acetamida se preparó de la misma manera utilizando 2 y N-(3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-acetamida (rendimiento del 57%). En esta reacción se utilizaron 3 equivalentes de amina, 0,2 equivalentes de yoduro de cobre y 0,4 equivalentes de DL-prolina.

5 N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-2-il]-fenilo}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 2 y N-(3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida (rendimiento del 40%). En esta reacción se utilizaron 3 equivalentes de amina, 0,2 equivalentes de yoduro de cobre y 0,4 equivalentes de DL-prolina.

10 (1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de metilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 2 y (3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de metilo (rendimiento del 42%). En esta reacción se utilizaron 3 equivalentes de amina, 0,2 equivalentes de yoduro de cobre y 0,4 equivalentes de DL-prolina.

15 Acetato de 1-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando acetato de 3-metil-pirrolidin-3-ilmetilo como una amina (rendimiento del 40%).

20 1-[2-[3-((1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó utilizando un procedimiento similar utilizando 2 y (1S, 5R,6R)-1-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-6-il)-metanol (rendimiento del 47%). En esta reacción, no se utilizó ligando y se utilizó acetato de cesio (2,25 equivalentes) en lugar de K₂CO₃

25 (1S,5R,6R)-1-(3-Aza-biciclo[3,1,0]hex-6-il)-MeOH se preparó de acuerdo con la síntesis descrita en la Patente Europea 0413455B1.

30 [2-[3-((1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-1-metil-ciclopentil)-metanona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando [2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-1-metil-ciclopentil)-metanona y (1S,5R,6R)-1-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-6-il)-MeOH como materiales de partida. En esta reacción, la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 72 horas. El producto se obtuvo en un rendimiento del 43% mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-30% EtOAc).

35 [2-[3-((1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo [3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsitanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-1-metil-ciclohexil)-metanona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando [2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-1-metil-ciclohexil)-metanona y (1S,5R,6R)-1-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-6-il)-MeOH como materiales de partida. En esta reacción, la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 24 horas antes de enfriarse a TA. Se añadieron 2,2 equivalentes de K₂CO₃, 3 equivalentes de amina, 0,15 equivalentes de CuI y 0,3 equivalentes de DL-prolina y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante la noche. El producto se obtuvo en un rendimiento del 15% mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-30% EtOAc).

45 Paso 3 -Método b: Una mezcla de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b] pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,13 g, 0,243 mmol), (6)-1-fenilazabicyclo[3,1,0] hexano clorhidrato disponible comercialmente, xantphos (0,028 g, 49 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,022 g, 2,4 mmol) en 1,3 mL de tolueno se agitó a 80°C durante 3 horas antes de enfriarse a TA, se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-10% EtOAc) para proporcionar 0,065 g de 5 (rendimiento del 47%).

50 1-[2-[3-(3,3-Dietil-pyrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 3,3-dietilpirrolidina disponible comercialmente como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 69% tras la purificación mediante cromatografía en SiO₂ (hexanos/ EtOAc 0-10% EtOAc).

55 1-[2-[3-(3-Metoximetil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo un procedimiento similar pero comenzando a partir de monoclóhidrato de 3-metoximetil-3-metil-pirrolidina. En este caso, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas antes de trabajarse. El producto se obtuvo en un rendimiento del 70% tras la cromatografía en SiO₂ (hexanos/EtOAc 15% EtOAc).

60 1-[2-[(1S,5R)-3-(3-Aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b] pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando monoclóhidrato de (1S,5R)-3-aza-biciclo[3,1,0] hexano como material de partida.

65 (1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-

ilmetil)-carbamato de terc-butilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando (3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de terc-butilo como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 62% tras la cromatografía en SiO₂ (hexanos/EtOAc 20% EtOAc).

5 Paso 4 -Una solución de 4 (0,075 g, 0,152 mmol) en 3 mL de una mezcla 2/1 de DCM y ácido trifluoroacético se agitó a TA durante la noche antes de evaporarse y se coevaporó con tolueno. El residuo se recogió en 1,5 mL de EtOH, se añadió KOAc (0,12 g, 1,218 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas antes de ser evaporado. El residuo se recogió en H₂O y el material amarillo insoluble se filtró y se enjuagó vigorosamente con H₂O. El residuo (adsorbido en sílice) se purificó dos veces mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 6/4)

10 para proporcionar 0,02 g de 5: 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (rendimiento del 36%)

1-2-[3-((1S,5R,6R)-6-Metanosulfonilmetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 1-[2-[3-((1S,5R,6R)-6-metanosulfonilmetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como material de partida (rendimiento del 39%).

15

1-2-[(3aR,6aS)-3-(Hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 1-[2-[(3aR,6aS)-3-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como material de partida (rendimiento del 31 %).

20

1-2-[3-((1S,5R,6R)-6-Metoximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 1-[2-[3-((1S,5R,6R)-6-metoximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona como material de partida (rendimiento del 73%).

25

1-2-[3-(3-Metoximetil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 1-[2-[3-(3-metoximetil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 50% mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-5% MeOH).

30

1-2-[(1S,5R)-3-(3-Aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 1-[2-[(1S,5R)-3-(3-Aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como material de partida.

35

1-2-[3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 1-[2-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como material de partida (rendimiento del 54%).

40

1-2-[3-(4-Hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 1-[2-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como material de partida (rendimiento del 54%).

45

N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolol [2,3-b] pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidin-3-ilmetil)-acetamida se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando N-(1-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-acetamida como material de partida (rendimiento del 63%).

50

N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolol [2,3-b] pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando N-(1-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida como material de partida (rendimiento del 59%).

55

(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de metilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando (1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de metilo como material de partida (rendimiento del 75%).

60

1-2-[3-(3-Hidroximetil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando acetato de 1-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidin-3-ilmetilo como material de partida. En esta reacción, el acetato se hidrolizo a la vez que el segundo paso de la hidrólisis SEM al calentar a reflujo el intermediario de hidrólisis en una mezcla 8/1/1 de MeOH, H₂O, y Et₃N durante el fin de semana. El producto se obtuvo en un rendimiento del 15% tras la cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/ETOAc 0-30% EtOAc).

1-{2-[3-((1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 1-{2-[3-((1S,5R,6R)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona como material de partida (rendimiento del 38%).

5 {2-[3-((1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclo-pentil)-metanona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando [2-[3-((1S,5R,6R)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclo-pentil)-metadona como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 69% tras la purificación mediante TLC preparativa sobre SiO₂ (DCM/MeOH 7% MeOH).

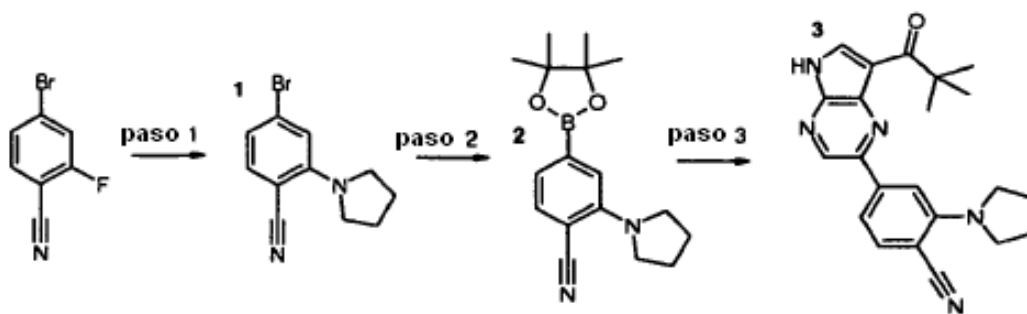
15 {2-[3-((1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando [2-[3-((1S,5R,6R)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metilciclohexil)-metanona como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 35% tras la purificación mediante TLC preparativa sobre SiO₂ (DCM/[DCM/MeOH/NH₄OH 60/10/1] 50% DCM).

20 2,2-dimetil-1-{2-[3-((1S,SR)-1-fenil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona racémico se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 2,2-dimetil-1-{2-[3-((1S, 5R)-1-fenil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona racémico como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 32% tras la purificación mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-4% MeOH), seguido de una TLC preparativa sobre SiO₂(DCM/MeOH 5% MeOH).

25 1-{2-[3-(3,3-Dietil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 1-{2-[3-(3,3-dietil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como material de partida. El producto se obtuvo en un 69% rendimiento del tras dos purificaciones mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-4% MeOH).

30 1-{2-[3-(3-Aminometil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (1-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de terc-butilo como material de partida. En este caso el material de partida se recogió en una mezcla 4/1 de MeOH y cloruro de acetilo y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas antes de ser evaporado. El residuo se recogió en 2 mL de HCl concentrado y se agitó a TA durante 1 hora antes de diluirse con H₂O y neutralizarse mediante la adición de NaOH sólido. El producto se obtuvo en un rendimiento del 44% tras la cromatografía sobre SiO₂ (DCM/[DCM/MeOH/NH₄OH 60/10/1] 100-60% DCM).

Ejemplo 217.

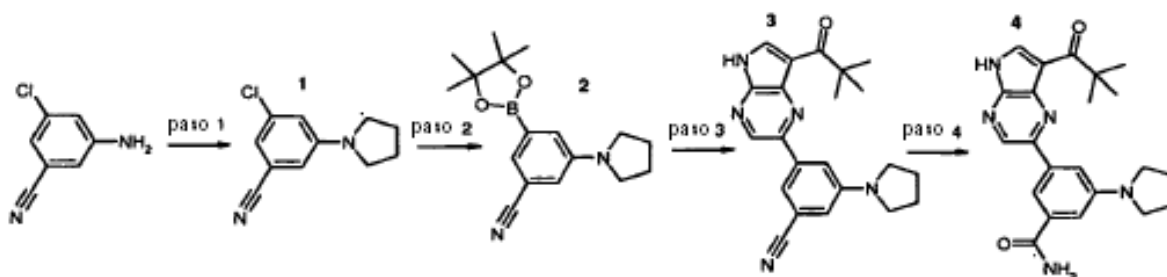


40 Paso 1 - Se añadió pirrolidina (0,62 mL, 7,424 mmol) a una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo disponible comercialmente (1 g, 5 mmol) y K₂CO₃ (0,76 g, 5,5 mmol) en 3 mL de DMSO. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante cuatro horas antes de enfriarse a TA. Se añadieron 10 mL de H₂O y el precipitado blanco que se formó se filtró y se enjuagó vigorosamente con H₂O antes de secarse para proporcionar 1,2 g de 1 (rendimiento de >95%)

45 Paso 2 -Una mezcla de 1 (0,25 g, 0,996 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,28 g, 1,103 mmol), KOAc (0,29 g, 2,955 mmol) y complejo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno] paladio(II) DCM (0,081 g, 95,55 mmol) en 4 mL de DMSO se desgasificó durante 15 minutos burbujeando argón a través de la mezcla, antes de agitarse a 80°C durante una hora antes de enfriarse a TA, se diluyó con H₂O y se reextrajo tres veces con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 2 bruto que se utilizó en el paso 3 sin purificación.

Paso 3 –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 mmol), 2 (teóricamente 0,996 mmol), K₂CO₃ (0,150 g, 1,085 mmol), y complejo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) DCM (0,030 g, 36,74 mmol) en 3 mL de una mezcla 4/1 de 1,4-dioxano y H₂O se desgasificó durante 20 minutos burbujeando argón a través de la mezcla. La mezcla resultante se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 50 minutos antes de enfriarse a TA. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se reextrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 30% EtOAc), seguido de una segunda cromatografía (DCM/acetona 9/1) para proporcionar 0,03 g de 3: 4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2-pirrolidin-1-il-benzonitrilo (rendimiento del 23%).

Ejemplo 218.



Paso 1 -Una mezcla de 3-amino-5-clorobenzonitrilo disponible comercialmente (0,7 g, 4,588 mmol), 1,4-dibromobutano (0,57 mL, 4,817 mmol) y K₂CO₃ (0,697 g, 5,046 mmol) en 20 mL de H₂O se agitó durante 40 minutos a 120 °C bajo irradiación de microondas antes de enfriarse a TA y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-8% EtOAc) para proporcionar 0,295 g de 1 (rendimiento del 31 %).

Paso 2 -Una mezcla de 1 (0,43 g, 2,081 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,057 g, 4,161 mmol), KOAc (0,613 g, 6,242 mmol), XPhos (0,099 g, 0,208 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,095 g, 0,104 mmol) en 5 mL de 1,4-dioxano se desgasificó burbujeando argón a través de la mezcla. Se agitó entonces 2 horas a 120 °C bajo irradiación por microondas antes de enfriarse a TA, se filtró a través de celite, y se repartió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. 2 se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 3,3-dimetilpirrolidina disponible comercialmente como material de partida. En esta reacción, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C sin irradiación por microondas durante 2 horas. El producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Paso 3 –Una mezcla de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,3 g, 1,063 mmol), 2 (teóricamente 2,081 mmol), K₂CO₃ (0,441 g, 3,19 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,123 g, 0,106 mmol) en 8 mL de 1,4-dioxano y 2 mL de H₂O se desgasificó burbujeando argón a través de la mezcla. Se agitó entonces 40 minutos a 120 °C bajo irradiación por microondas antes de enfriarse a TA y se repartió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se adsorbó en SiO₂ y se purificó tres veces mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-40% EtOAc, tolueno/EtOAc 0-50% EtOAc, y finalmente DCM/MeOH 0-2% MeOH) para proporcionar 0,035 g de 3: 3-[7-(2,2-Dimetilpropionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-il-benzonitrilo (rendimiento del 9%)

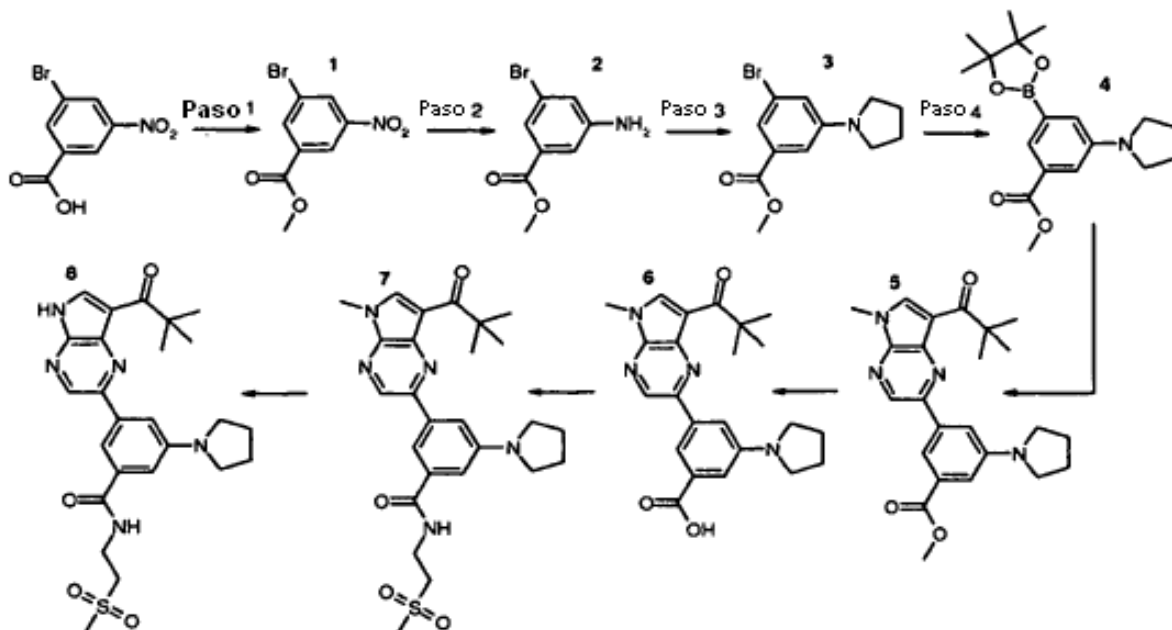
3-[3-(2,2-Dimetil-propionil)-1H-indol-5-il]-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo como material de partida. En esta reacción una mezcla 3/1 de DCM y MeOH se utilizó como solvente y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C bajo irradiación por microondas durante 25 minutos antes de trabajarse. El producto se obtuvo en un rendimiento del 14% tras dos purificaciones mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-40%, seguido de DCM/MeOH 0-3% MeOH).

Paso 4 -Una solución de LiOH.H₂O (0,007 g, 0,161 mmol) en 0,3 mL de H₂O y 0,02 mL de H₂O₂ 30% en peso en H₂O se añadió a una suspensión de 3 (0,02 g, 54 mmol) en 0,8 mL de THF. La solución clara resultante se agitó a TA durante la noche antes de evaporarse. El residuo se recogió en H₂O. Tras la sonicación, los insolubles se filtraron, se enjuagaron con H₂O, y se secaron al vacío para proporcionar 0,01 g de 4: 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-il-benzamida (rendimiento del 47%).

3-[3-(2,2-Dimetil-propionil)-1H-indol-5-il]-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-benzamida se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 3-[3-(2,2-dimetil-propionil)-1H-indol-5-il]-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 11% tras la purificación mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-5% MeOH).

5

Ejemplo 219.



10 Paso 1 - (Trimetilsilil) diazometano 2M en Et₂O (8,13 mL, 16,259 mmol) se añadió por goteo a una solución de ácido 3-bromo-5-nitrobenzoico disponible comercialmente (2 g, 8,129 mmol) en 40 mL de DCM y 40 mL de MeOH. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora antes de evaporarse para proporcionar 1: 3-bromo-5-nitro-benzoato de metilo de forma cuantitativa.

15 Paso 2 - NH₄Cl (4,348 g, 81,29 mmol), seguido de polvo de hierro (2,179 g, 39,019 mmol) se añadieron a una solución de 1 (2,11 g, 8,129 mmol) en 40 mL de MeOH y 40 mL de H₂O. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche antes de enfriarse a TA, se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y el residuo se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se reextrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se basificaron a pH 10 mediante la adición de NaOH sólido. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O y se secó al vacío para proporcionar 1,02 g de 2: 3-amino-5-bromo-benzoato de metilo (rendimiento del 55%).

25 Paso 3 - Una mezcla de 2 (0,9 g, 3,912 mmol), K₂CO₃ (0,595 g, 4,303 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,49 mL, 4,108 mmol) en 14 mL de CH₃CN y 1 mL de H₂O se agitó a 110 °C durante 30 minutos bajo irradiación por microondas antes de enfriarse a TA. Se añadieron 0,5 equivalentes más de 1,4-dibromobutano y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 30 minutos bajo irradiación por microondas una segunda vez antes de enfriarse a TA. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-8% EtOAc) para proporcionar 0,25 g de 3: 3-bromo-5-pirrolidin-1-ilbenzoato de metilo (rendimiento del 22%).

30 Paso 4 - Una mezcla de 3 (0,25 g, 0,88 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,268 g, 1,056 mmol), KOAc (0,259 g, 2,639 mmol), y complejo dicloruro de [1,1'-is(difenilfosfina)ferroceno] paladio(II) DCM (0,072 g, 88 mmol) en 5 mL de DMSO se desgasificó burbujando argón a través de la mezcla antes de agitarse a 90 °C durante 4 horas antes de enfriarse a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se repartió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. El éster borónico 4: 3-pirrolidin-1-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo se utilizó en bruto en la siguiente reacción.

40 Paso 5 - Una mezcla de (1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,15 g, 0,364 mmol), 4 (teóricamente 0,88 mmol), K₂CO₃ (0,151 g, 1,091 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,042 g, 36 mmol) en 2,8 mL de 1,4-dioxano y 0,7 mL de H₂O se desgasificó burbujando argón a través

de la mezcla antes de agitarse a 120°C durante 40 minutos bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-15% EtOAc) para proporcionar 0,205 g de 5: 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-metil-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidino-1-il-benzoato de metilo (rendimiento del 84%).

Paso 6 -0,6 mL de LiOH 1M. Se añadió H₂O (0,6 mmol) a TA a una solución de 5 (0,2 g, 0,298 mmol) en 3 mL de THF. La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 días antes de repartirse entre NH₄Cl saturado y EtOAc. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 6: ácido 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-metil-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidino-1-il-benzoico de forma cuantitativa. El producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Paso 7 - Se añadió clorhidrato de 2-aminoetilmetilsulfona disponible comercialmente (0,039 g, 0,244 mmol), EDCI (0,041 g, 0,215 mmol), y HOBt.H₂O (0,029 g, 0,215 mmol) a una solución de 6 (0,075 g, 0,143 mmol) en 1,5 mL de DCM y 0,09 mL de DIPEA. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante la noche antes de enfriarse a TA y se repartió entre H₂O y DCM. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado. Las fases acuosas se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-2% MeOH) para proporcionar 0,057 g de 7: 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-metil-5H-pirrolidino [2,3-b]pirazin-2-il]-N-(2-metanosulfonil-etil)-5-pirrolidino-1-il-benzamida (rendimiento del 63%).

3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolidino [2,3-b] pirazin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-5-pirrolidino-1-il-benzamida se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando etanolamina como amina. En esta reacción, se añadieron 1 equivalente más de cada reactivo y 3 equivalentes de amina de nuevo tras 2 días a 45°C. El producto se obtuvo en un rendimiento del 30% mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-2% MeOH).

2,2-Dimetil-1-[2-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-5-pirrolidino-1-il-fenil]-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 1-metilpiperazina como amina. En esta reacción, se añadieron de nuevo 1 equivalente más de cada reactivo y 3 equivalentes de amina tras 2 días a 45°C. El producto se obtuvo en un rendimiento del 18% mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-2% MeOH).

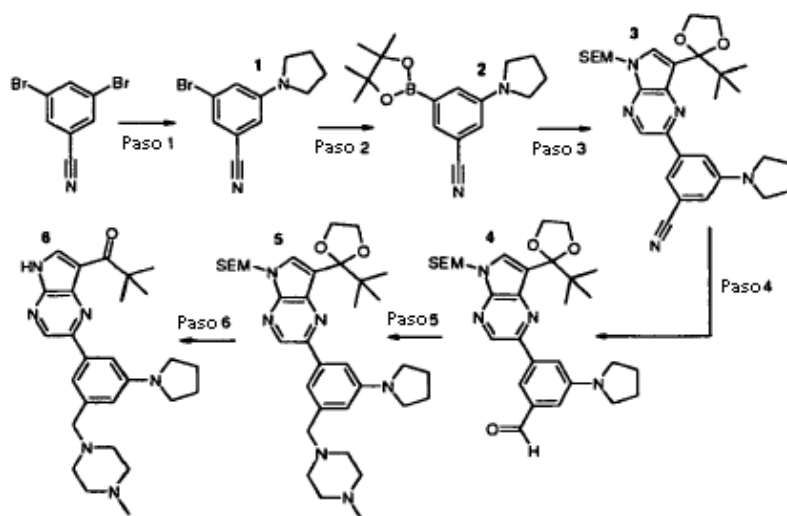
Paso 8 -0,4 mL de TFA se añadieron a TA a una solución de 7 (0,055 g, 88 mmol) en 0,6 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas antes de evaporarse y se coevaporó dos veces con tolueno. El residuo se recogió en 1 mL de EtOH y se añadió NaOAc (0,072 g, 0,876 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche antes de evaporarse. El residuo se recogió en H₂O. Tras la sonicación, la capa insoluble se filtró, se enjuagó con H₂O, y se secó al vacío. El residuo se adsorbió en SiO₂ y se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-3% MeOH) para proporcionar 0,037 g de 8: 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-2-il]-N-(2-metanosulfonil-etil)-5-pirrolidino-1-il-benzamida (rendimiento del 85%).

3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-5-pirrolidino-1-il-benzamida se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-5-pirrolidino-1-il-benzamida como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 83% tras la cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-5% MeOH).

2,2-Dimetil-1-[2-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-5-pirrolidino-1-il-fenil]-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 2,2-dimetil-1-[2-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-5-pirrolidino-1-il-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 71% tras la purificación mediante la cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-4% MeOH).

El ácido 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidino-1-il-benzoico se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 6: ácido 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolidino[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidino-1-il-benzoico como materiales de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 12% tras la purificación mediante la cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-4% MeOH).

Ejemplo 220.

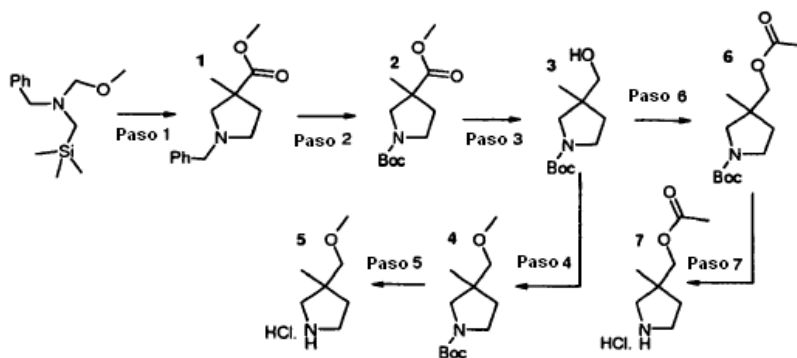


- 5 Paso 1 -Una mezcla de 3,5-dibromobenzonitrilo disponible comercialmente (1,3 g, 4,982 mmol), pirrolidina (0,42 mL, 4,982 mmol), NaOtBu (0,575 g, 5,979 mmol), BINAP racémico (0,621 g, 0,966 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (0,456 g, 0,498 mmol) en 25 mL de tolueno se agitó a 89°C durante 1 hora antes de enfriarse a TA. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-8% EtOAc) para proporcionar 0,689 g de 1 (rendimiento del 55%).
- 10 Paso 2 -Una mezcla de 1 (0,685 g, 2,728 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,039 g, 4,092 mmol), KOAc (0,803 g, 8,183 mmol), y complejo dicloruro de [1,1'-is(difenilfosfina)ferroceno] paladio(II) DCM (0,223 g, 0,273 mmol) en 25 mL de DMSO desgasificado se agitó a 90°C durante 2 horas antes de enfriarse a TA. Se añadió H₂O y el material insoluble se filtró. El sólido restante se retiró del filtro con EtOAc. El filtrado se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó para proporcionar 2. El residuo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.
- 15 Paso 3 -Una mezcla de 2-bromo-7-(2-terc-butil-[1,3]dioxolan-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina (0,8 g, 1,753 mmol), 2 (teóricamente 2,728 mmol), K₂CO₃ (0,727 g, 5,258 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,203 g, 0,175 mmol) en 15 mL de MeOH y 5 mL de DCM se desgasificó burbujando argón a través de la mezcla. La mezcla de reacción se agitó entonces a 110°C durante 25 minutos antes de enfriarse a TA y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó, el residuo se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se reextrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-25% EtOAc) para proporcionar 0,64 g de 3 (rendimiento del 67%).
- 20 Paso 4 -DIBAL-H 1M en DCM (1,17 mL, 1,17 mmol) se añadió por goteo a -78°C a una solución de 3 (0,32 g, 0,584 mmol) en 5 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas antes de parar la reacción mediante la adición de sal de RoChelle saturada. La fase acuosa se reextrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 4 de forma cuantitativa.
- 25 Paso 5 - Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,055 g, 0,248 mmol) a TA a una mezcla de 4 (0,105 g, 0,191 mmol), N-metilpiperazina (0,02 mL, 0,229 mmol) y filtros moleculares 3A en 2 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 horas antes de diluirse con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se reextrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-6% MeOH) para proporcionar 0,069 g de 5 (rendimiento del 57%).
- 30 {3-[7-(2-terc-Butil-[1,3]dioxolan-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-il-bencil-(2-metanosulfonyl-etil)-amina se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 2-metanosulfonyl-etilamina como amina.
- 35 Paso 6 -0,2 mL de cloruro de acetilo se añadieron por goteo a 0°C a una solución de 5 (0,065 g, 0,102 mmol) en 0,8 mL de MeOH. La mezcla resultante se dejó a TA antes de agitarse a 40°C durante 2 horas, se enfrió a TA, y se evaporó. El procedimiento se repitió 3 veces antes de la TLC (DCM/[DCM/MeOH/NH₄OH 60/10/1] 80% DCM) y mostró la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción final se enfrió a TA y se evaporó. El residuo se recogió en 1 mL de una mezcla 8/1/1 de MeOH, H₂O, y Et₃N y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora antes de evaporarse. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 0-4% MeOH) y después mediante TLC preparativa sobre SiO₂ (DCM/[DCM/MeOH/NH₄OH 60/10/1] 80% DCM) para proporcionar
- 40
- 45

0,025 g de 6: 2,2-dimetil-1-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5H-pirrol[2,3-b] pirazin-7-il}-propan-1-ona (rendimiento del 53%).

5 1-(2-(3-[(2-Metanosulfonil-etilamino)-metil]-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando {3-[7-(2-terc-butil-[1,3]dioxolan-2-il)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-il-bencil}-(2-metanosulfonil-etil)-amina como material de partida.

Ejemplo 221.



10 Paso 1 - Se añadió ácido trifluoroacético (0,08 mL, 1,035 mmol) en 5 mL de DCM por goteo a 0°C a una solución de metacrilato de metilo (8,8 g, 82,27 mmol) y bencil-metoximetil-trimetilsilanilmetil-amina (21 mL, 82,26 mmol) en 100 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a 0°C a TA durante la noche antes de lavarse con NaHCO₃ saturado acuoso. La fase acuosa se reextrajo una vez con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-30% EtOAc) para proporcionar 15,72 g de 1 (rendimiento del 82%)

15 Bencil-3-metil-pirrolidina-3-carbonitrilo se preparó utilizando el mismo procedimiento pero utilizando metacrilonitrilo como dipolarófilo (rendimiento del 82%).

20 Paso 2 - Una mezcla de 1 (5 g, 21,43 mmol), BOC₂O (5,6 g, 25,66 mmol) y 2,5 g de Pd(OH)₂ 20% peso sobre carbono en 50 mL de EtOH se agitó bajo hidrógeno (1 atm.) durante 24 horas antes de filtrarse. La pasta se enjuagó con MeOH y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0-15% EtOAc) para proporcionar 4,66g de 2 (rendimiento del 89%)

25 Paso 3 - Se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1M en DCM (17 mL, 17 mmol) por goteo a -78°C a una solución de 2 (2 g, 8,22 mmol) en 50 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a -78°C hasta 0°C durante 6 horas antes de pararse a 0°C mediante la adición de NaOH acuoso al 15%. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 50% EtOAc) para proporcionar 1,4 g de 3 (rendimiento del 79%)

30 Paso 4 - se añadió NaH al 60% en dispersión en aceite (0,19 g, 2,322 mmol) a 0°C a una solución de 3 (0,5 g, 2,322 mmol) y yodometano (0,36 mL, 5,784 mmol) en 10 mL de DMF. La mezcla resultante se agitó a 0°C a TA durante la noche antes de pararse mediante la adición de H₂O, y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 20% EtOAc) para proporcionar 0,38 g de 4 (rendimiento del 71%)

35 Paso 5 - 2 mL de HCl 4M en 1,4-dioxano se añadieron a TA a una solución de 4 (0,4 g, 1,858 mmol) en 2 mL de Et₂O. La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche antes de evaporarse. El residuo se recogió en Et₂O unas cuantas veces y se evaporó para proporcionar 0,274g de 5 como sal de monoclóhidrato.

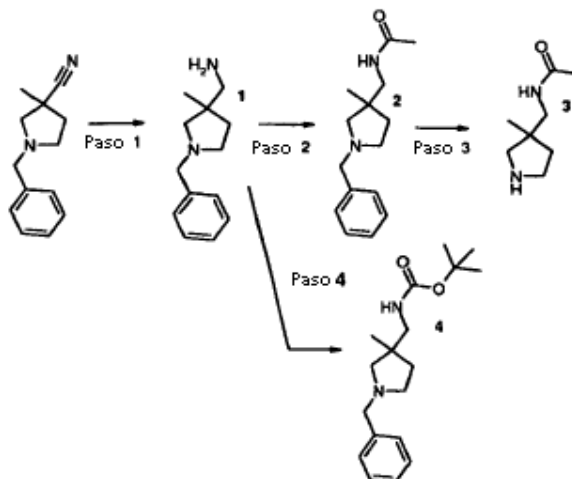
40 Paso 6 - Se añadió anhídrido acético (0,21 mL, 2,224 mmol) a TA a una mezcla de 3 (0,31 g, 1,44 mmol) y piridina (0,23 mL, 2,844 mmol) en 5 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas antes de pararse en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora antes de evaporarse y se coevaporó con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 20% EtOAc) para proporcionar 0,3 g de 8 (rendimiento del 81%).

45 Paso 7 - 2 mL de of HCl 4M en 1,4-dioxano se añadieron a TA a una solución de 8 (0,3 g, 1,166 mmol) en 2 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche antes de evaporarse y se coevaporó con tolueno para proporcionar 9: 3-metoximetil-3-metil-pirrolidina de forma cuantitativa como una sal de monoclóhidrato.

Se preparó monohidrato de acetato de 3-metil-pirrolidin-3-ilmetil siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 3-acetoximetil-3-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida.

Ejemplo 222.

5



Paso 1 -LAH 1M en THF (10 mL, 10 mmol) se añadió a TA a una solución de 1-bencil-3-metil-pirrolidina-3-carbonitrilo (2 g, 9,99 mmol) en 50 mL de THF. La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 horas antes de pararse a 0°C mediante la adición sucesiva de 0,38 mL de H₂O, 0,38 mL de NaOH 15% y finalmente mediante 1,14 mL de H₂O. Se añadieron dos cucharadas de celite y se filtró la solución. Tras enjuagar el material insoluble con THF, el filtrado se evaporó para proporcionar 1 de forma cuantitativa.

Paso 2 - Se añadió anhídrido acético (0,7 mL, 7,405 mmol) a TA a una solución de 1 (1 g, 4,894 mmol) y piridina (0,8 mL, 9,886 mmol) en 25 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas antes de pararse mediante la adición de 10 mL de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora antes de evaporarse y se coevaporó con tolueno. El residuo se repartió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 2 de forma cuantitativa.

N-(1-Bencil-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando EMCl como electrófilo. Bencil-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de metilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando clorofornato de metilo como electrófilo.

Paso 3 -Una mezcla de 2 (0,260 g, 1,059 mmol) y Pd(OH)₂ 20% sobre carbono (0,125 g) en 50 mL de EtOH se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante la noche antes de filtrarse. El filtrado se evaporó para proporcionar 3: N-(3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-acetamida de forma cuantitativa.

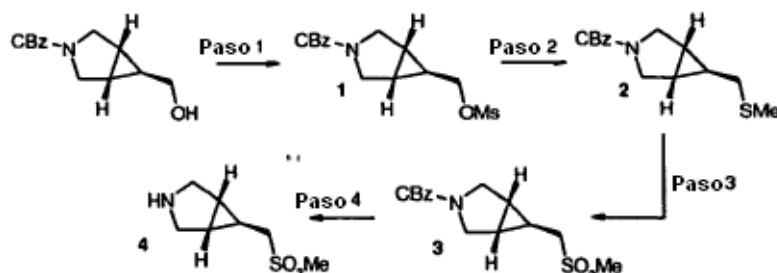
N-(3-Metil-pirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando N-(1-bencil-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida como material de partida.

Metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de metilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando (1-bencil-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de metilo como material de partida.

Metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de terc-butilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando (1-bencil-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de terc-butilo como material de partida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 82% tras la cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH 50% MeOH).

Paso 4 - Se añadió BOC₂O (1,18 g, 5,407 mmol) a TA a una mezcla de 1 (1 g, 4,894 mmol) y K₂CO₃ (0,8 g, 5,788 mmol) en 25 mL de THF. La mezcla resultante se agitó a TA durante el fin de semana antes de filtrarse. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó (hexanos/EtOAc 0-30% EtOAc) para proporcionar 1g de 4: (1-bencil-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de terc-butilo (rendimiento del 67%).

Ejemplo 223.



5 Paso 1 - Piridina (0,5 mL, 6,167 mmol) seguido de EMCI (0,24 mL, 3,033 mmol) se añadieron a 0°C a una solución de (1S,5R,6R)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de bencilo (0,5 g, 2,022 mmol) en 15 mL de DCM. La mezcla resultante se dejó alcanzar TA durante la noche antes de repartirse entre una solución saturada acuosa de NH₄Cl y EtOAc. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 0 to 60% EtOAc) para proporcionar 0,345 g de 1 (rendimiento del 52%).

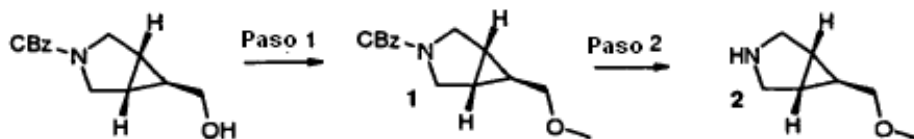
10 (1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de bencil se preparó de acuerdo con el procedimiento en Synlett 1996, 11, 1097-1099.

15 Paso 2 - Se añadió tiometóxido sódico (0,111 g, 1,498 mmol) a TA a una solución de 1 (0,375 g, 1,152 mmol) en 10 mL de DMF. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche antes de enfriarse a TA y se repartió entre H₂O y Et₂O. La fase acuosa se reextrajo dos veces con Et₂O. Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 0,283 g de 2 (rendimiento del 89%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

20 Paso 3 - Se añadió oxona (0,465 g, 0,757 mmol) a TA a una solución de 2 (0,14 g, 0,505 mmol) en 5 mL de MeOH y 0,5 mL de H₂O. La mezcla resultante se agitó a TA durante tres horas antes de evaporarse. El residuo se repartió entre NaOH acuoso y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 3 de forma cuantitativa.

25 Paso 4 - Una suspensión de 3 (0,155 g, 0,501 mmol) y Pd 10% en peso sobre carbono (0,02 g) en 5 mL de EtOH se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 1 hora antes de filtrarse. El filtrado se evaporó para proporcionar 4: (1S,5R,6R)-6-metanosulfonilmetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano de forma cuantitativa.

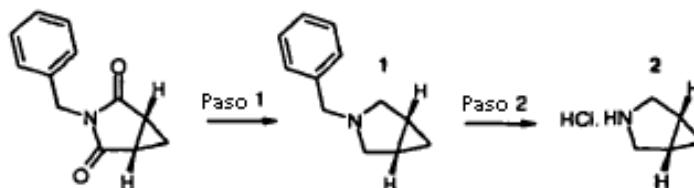
Ejemplo 224.



30 Paso 1 - Una solución de (1S,5R,6R)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de bencilo (0,4 g, 1,617 mmol) en 2,5 mL de DMF se añadió a 0°C a una suspensión de NaH al 60% dispersión en aceite (0,078 g, 1,941 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 40 minutos antes de añadir yodometano (0,11 mL, 1,779 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar TA durante la noche antes de evaporarse. El residuo se repartió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se reextrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexanos/EtOAc 30% EtOAc) para proporcionar 0,3 g de 1 (rendimiento del 71%).

40 Paso 2 - Una suspensión de 1 (0,3 g, 1,148 mmol), formiato de amonio (0,289 g, 4,592 mmol) y Pd 10% en peso sobre carbono (0,07 g) se agitó a 65°C durante dos horas antes de enfriarse a TA y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 0,11 g de 2: (1S,5R,6R)-6-metoximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano (rendimiento del 75%).

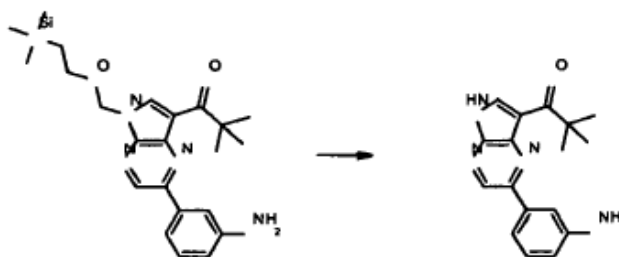
Ejemplo 225.



Paso 1 - Se añadió LAH 1M en THF a TA a una solución de 3-bencil-3-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2,4-diona disponible comercialmente (5 g, 24,85 mmol) en 100 mL de THF. La mezcla resultante se agitó a refluxo durante la noche antes de enfriarse a 0°C, y se paró mediante la adición sucesiva de 1,5 mL de H₂O, se añadió 1,5 mL de NaOH 15% y finalmente 4,5 mL de H₂O. Se añadieron 5 g de celite, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó para proporcionar 1 de forma cuantitativa.

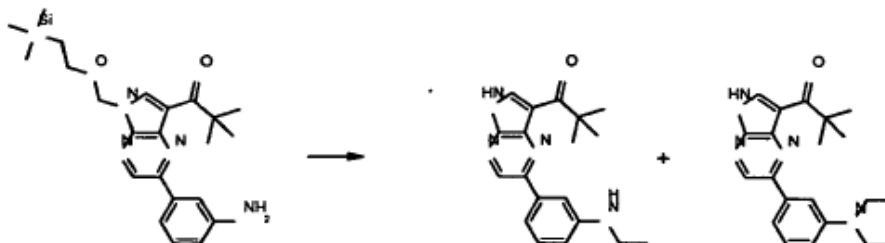
Paso 2 -Una mezcla de 1 (1,35 g, 4,434 mmol) y Pd(OH)₂ 20% en peso sobre carbono (1 g) en 50 mL de EtOH se agitó bajo hidrógeno (1 atm) durante 24 horas antes de filtrarse. La pasta se enjuagó con MeOH. Se añadieron 10 mL de HCl concentrado al filtrado y el filtrado se evaporó y se coevaporó con tolueno. El residuo rosa cristalino se trituró con iPrOH frío, y el residuo insoluble se filtró, se enjuagó con acetona, y se secó al vacío para proporcionar 1,35 g de 2 (rendimiento del 45% como la sal de monoclóhidrato).

Ejemplo 226.



1-[2-(3-Amino-fenil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. A un vial de microondas se añadió 0,032 g (0,075 mM) 1-[2-(3-amino-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona seguido de 0,75 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF. El vial se selló y se colocó en un baño de aceite a 80°C durante dos horas después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con 10 ml de acetato de etilo, se enjuagó (3 x 50ml) con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotativo. La purificación sobre una placa de cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (5/95 MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,014 g (rendimiento del 64%) de 1-[2-(3-amino-fenil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, M+1 295, P.F. 239-241°C.

Ejemplo 227.

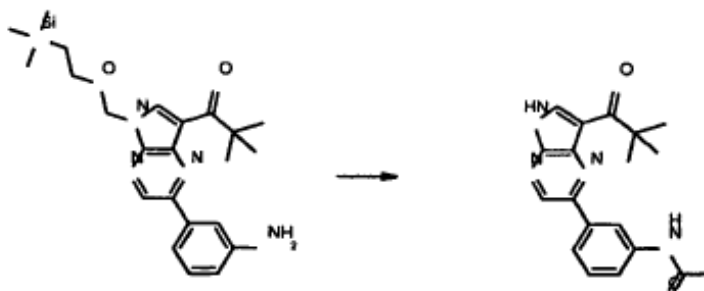


1-[2-(3-Etilamino-fenil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

A un vial de microondas se añadió 0,050 g (0,118mM) de 1-[2-(3-amino-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona junto con 2,0 ml de agua, 0,2 ml (1,88mM) de mesilato de etilo y 0,138 g (1,0 mM) de carbonato de potasio y la mezcla se selló y se calentó a 100°C durante 10 minutos. Se añadió mesilato de etilo y carbonato de potasio durante otros cinco minutos seguido de calentamiento para un total de 1,8

ml (17 mM) de mesilato de etilo y 1,38 g (10,0 mM) de carbonato de potasio. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar los compuestos mono y dietilo. El grupo protector SEM se retiró utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos para proporcionar 1-[2-(3-etilamino-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona M+1 323, P.F. 189-191°C y 1-[2-(3-Dietilamino-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, M+1 351, P.F. 216-217°C.

Ejemplo 228.



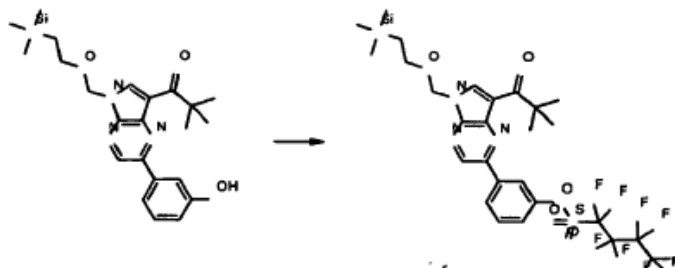
10

N-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-acetamida

En un vial se añadió 0,030 g (0,071mM) de 1-[2-(3-amino-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona, 0,2 ml de THF, 0,008 ml (0,1 mM) de piridina y 0,008 ml (0,085mM) de anhídrido acético. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla se concentró y se purificó sobre una placa de TLC preparativa para proporcionar 0,028 g (0,060 mM) del derivado de acetilo. El grupo protector SEM se retiró tal como se ha descrito anteriormente para proporcionar N-{3-[7-(2,2-dimetilpropionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-acetamida, M+1 337, P.F. 249-250 °C

20

Ejemplo 229.



25

1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluoro-butano-1-sulfonato de 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilo

En un frasco se añadieron 0,11 g (0,259 mM) de 1-[2-(3-hidroxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, 5 ml de diclorometano, 0,055 ml (0,316 mM) de diisopropiletamina y 0,0015 g (0,012 mM) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió 0,087 ml (0,285 mM) anhídrido de nonafluorobutanosulfonato. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano adicional, se enjuagó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo / hexano) para proporcionar 0,15 g (0,21 mM, rendimiento del 82%) de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfonato de 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilo M+1 708.

30

Ejemplo 230.



1-{2-[3-(1,1-Dioxo-λ6*-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

5 En un vial de microondas se añadió 0,12 g (0,17 mM) de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfonato de 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilo, 1,5 ml de tolueno, 0,035 g (0,26 mM) de 1,1-dióxido de tiomorfolina, 0,0039 g (0,0085 mM) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 0,0108 g (0,019 mM) de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, y 0,072 g (0,34 mM) de fosfato de potasio. El vial se selló, se evacuó y se rellenó tres veces con argón después se calentó en un baño de aceite a 115°C durante 43 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se enjuagaron los sólidos con acetato de etilo y el filtrado y el enjuagado se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (acetato de etilo / hexano para proporcionar 0,062 g (0,114 mM, rendimiento del 67%) del aducto. El grupo protector SEM se retiró utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos para proporcionar 0,033 g (0,080 mM) de 1-{2-[3-(1,1-dioxo-λ6*-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona M+1 413, P.F. 279-280°C.

Utilizando este procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

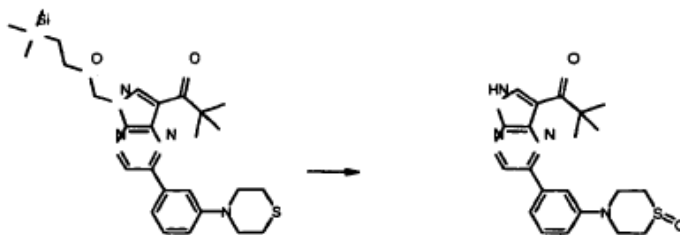
1-{2-[3-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona, M+1 365, P.F. 245-248°C

1-{2-[3-(3-Azetidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona M+1 413, P.F. 279-280°C

1-{2-[3-(2-Metanosulfonil-etilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona M+1 401, p.f. 205-206°C

trifluoro-acetato de 5-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ilo (grupo protector Boc eliminado utilizando el procedimiento del ejemplo 49) M+1 390

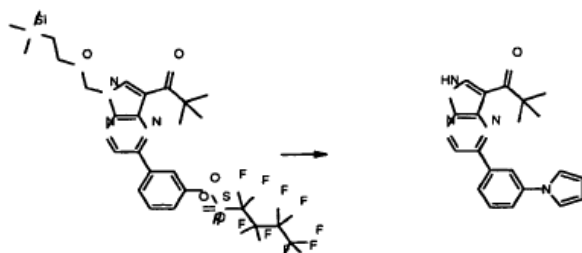
Ejemplo 231.



2,2-Dimetil-1-{2-[3-(1-oxo-λ4*-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona

35 A un frasco se añadió 2,2-dimetil-1-{2-[3-(tiomorfolin-4-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona (Preparado utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos) 0,030 g (0,059 mM), ácido 3-cloroperbenzoico (77%) 0,015 g (0,067 mM), diclorometano, se agitó durante la noche, se enjuagó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se purificó sobre una placa de TLC preparativa (3:1 acetato de etilo / hexano) para proporcionar 0,019 g (0,036 mM, rendimiento del 61%) del sulfóxido. El grupo protector SEM se retiró siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos para proporcionar 2,2-dimetil-1-{2-[3-(1-oxo-λ4*-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona, 0,0025 gm, (0,006 mM) M+1 397.

Ejemplo 232.



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

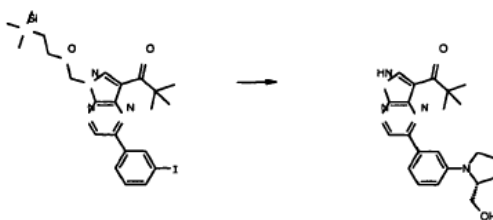
5

A un vial de microondas se añadió 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluoro-butano-1-sulfonato de 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenilo 0,20 g (0,28 mM), pirrol 0,048 ml (0,69 mM), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetiamino)bifenilo 0,011 g (0,028 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) 0,010 g (0,022 mM), fosfato de potasio 0,120 g (0,565 mM) y 0,8 ml de tolueno. El vial se selló, evacuó y relleno tres veces con argón y se colocó en un baño de aceite a 90 °C durante 16 horas. El vial se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, los sólidos se enjuagaron con acetato de etilo. El filtrado y el enjuagado se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto acoplado 0,034 g (0,072 mM, rendimiento del 26%). El grupo protector SEM se retiró utilizando los procedimientos generales descritos en estos ejemplos para proporcionar 2,2-dimetil-1-[2-(3-pirrol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona 0,012 g (0,035 mM, rendimiento del 12% en ambos pasos) M+1 345, p.f. 220-222 °C.

10

15

Ejemplo 233.



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

A un vial de microondas se añadió 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona 0,060 g (0,112 mM), (R)-1-pirrolidin-2-il-metanol 0,034 g (0,336 mM), yoduro de cobre (I) 0,0021 g (0,011 mM), fosfato de potasio 0,0476 g (0,224 mM) y 0,3 ml de 2-dimetilaminoetanol. El vial se selló, se evacuó y se relleno tres veces con argón y se colocó en un baño de aceite a 80 °C durante 35 horas. El vial se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 10 ml agua y la mezcla se extrajo con tres porciones de 10 ml de acetato de etilo. El acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se separó y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 0,030 g del aducto (0,059 mM, rendimiento del 53%). El grupo protector SEM se eliminó utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos para proporcionar 1-[2-[3-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona M+1 379.

25

30

Con este procedimiento también se preparó:

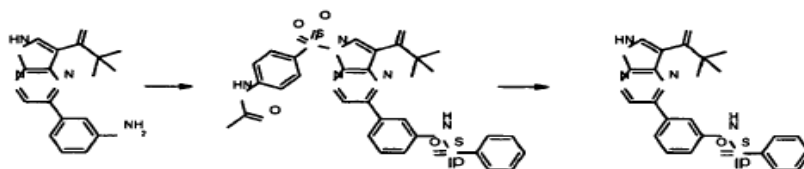
1-[2-[3-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, M+1 379.

35

1-[2-[3-(3-Hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona M+1 379 p.f. 237-239.

Ejemplo 234.

40



N-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-bencenosulfonamida

5 A un frasco se añadió 1-[2-(3-amino-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona 0,027 g (0,092 mM), 1 ml de diclorometano, diisopropiletamina 0,040 ml (0,23 mM) y cloruro de bencenosulfonilo 0,026 ml (0,204 mM). La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió 0,0095 ml adicionales (0,074 mM) de cloruro de bencenosulfonilo y 0,015 ml (0,086 mM) de diisopropiletamina y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se añadieron 10 ml de agua y unas cuantas gotas de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se separó y se purificó sobre una placa de TLC preparativa 10 (35:65 acetato de etilo / hexano) para proporcionar 0,035 g del diaducto (0,061 mM, rendimiento del 66%). El diaducto se disolvió en una mezcla de 3 ml de THF y 6 ml de MeCN. A esta se añadió 0,4 ml de hidróxido de sodio acuoso 3M y la mezcla se calentó a 55 °C durante 4 horas. A esta se añadió 50 ml de agua y se concentró en un evaporador rotativo para eliminar el THF y MeCN. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico 1 M hasta neutralizar (formas sólidas) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La solución se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó mediante TLC preparativa 15 (50:50 acetato de etilo / hexano) para proporcionar N-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-bencenosulfonamida 0,015 g (0,035 mM, rendimiento total del 38%) M+1 435, p.f. 217-219 °C.

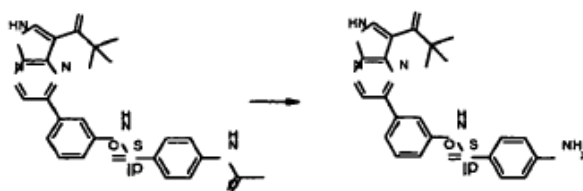
Utilizando este procedimiento se fabricaron los siguientes compuestos:

20 N-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida M+1 373 p.f. 216-218 °C

25 N-(4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-sulfamoil)-fenil)-acetamida M+1 492 p.f. 226-228 °C.

25 N-(4-{5-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-sulfamoil)-fenil)-acetamida M+1 506 p.f. 274-276 °C.

30 Ejemplo 235.



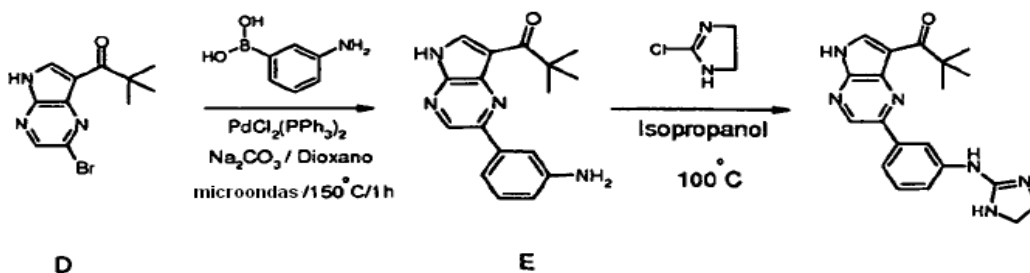
4-Amino-N-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-bencenosulfonamida

35 En un frasco se añadió N-(4-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-sulfamoil)-fenil)-acetamida 0,034 g (0,069 mM), 1 ml de agua y 10 gotas de hidróxido de sodio acuoso 3M y la mezcla se calentó a 100 °C durante dos horas. Se añadió agua (20 ml) y el pH se ajustó a 8 con ácido clorhídrico y se formó mucho sólido. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, el acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio para proporcionar 0,023 g de 4-amino-N-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-bencenosulfonamida (0,051 mM, rendimiento del 74%) M+1 450 p.f. 285-286 °C

40 Utilizando este procedimiento se fabricaron los siguientes compuestos:

45 4-Amino-N-{5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-bencenosulfonamida M+1 464, p.f. 264-266 °C.

Ejemplo 236.



A una suspensión fría de F (0,27g, 0,89 mmol) a cero grados Celsius en Et₂O (10 ml) y EtOH abs. (5 ml) bajo condiciones secas, se burbujeó HCl gas suavemente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío para obtener un polvo amarillo claro G (0,24g, 71%) PF 173-175 °C

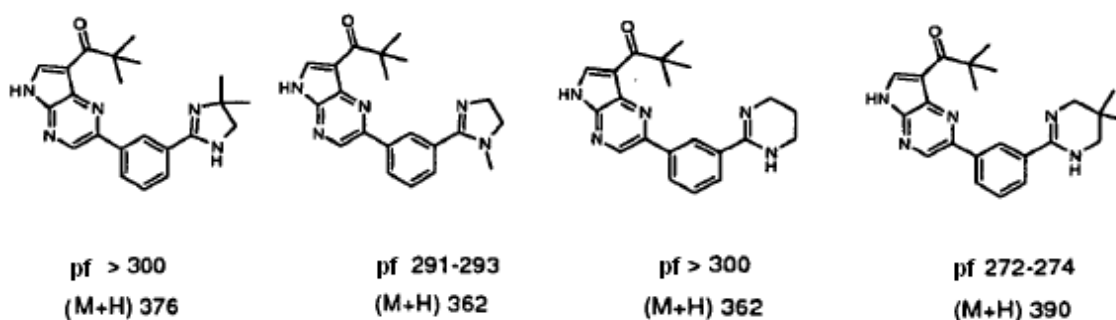
5

Ejemplo 239.

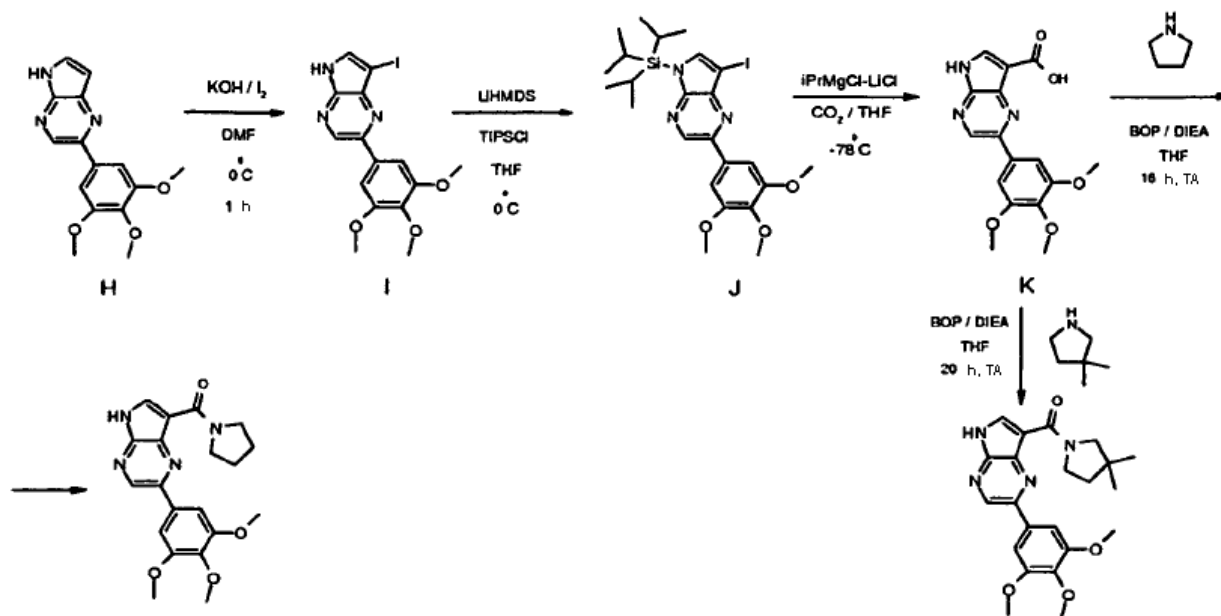
Procedimiento general para la preparación de amidina cíclica:

10 A una suspensión de G (0,08g, 0,21 mmol) en EtOH (5 ml) agitada a temp. ambiente se añadió etilendiamina (0,2 g, 0,31 mmol). Tras 30 min. de agitación la mezcla de reacción se aclaró. El solvente se eliminó al vacío, el sólido amarillo claro residual se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM: NH₄OH-MeOH 1% (4:1) para proporcionar RO 5322319 como un polvo blanco (0,065g, 89%) PF 240-242 °C.

15 Se sintetizaron los siguientes compuestos utilizando el procedimiento anterior.



Ejemplo 240.



20

Preparación de I:

A una solución enfriada de H (2,0g, 7 mmol) en DMF(25 ml), se añadieron escamas de KOH y se agitó durante 30 min. a cero grados Celsius, después se añadió una solución de yodo (2,66g, 10,5 mmol) en DMF por goteo durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a cero grados Celsius durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada acuosa de Na₂S₂O₃ enfriada con hielo. Se añadió agua enfriada con hielo adicional para resquebrajar el producto, el sólido marrón claro formado se filtró, y se secó para obtener I (2,51g, 87%) PF 244-246 °C.

25

Preparación de J:

5 A una suspensión de I (0,3g, 0,73 mmol) en THF seco (10 ml) a cero grados Celsius, se le añadió una solución 1 Molar de LiHMDS en THF (0,8 ml) bajo argón y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se sustituyó el baño de hielo y después se añadió TIPSCI (0,15g, 0,8 mmol) a cero grados Celsius, siguiendo la adición, se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se eliminó al vacío a temperatura ambiente para obtener un sólido marrón claro, se trituró con hexano, se filtró y se lavó con hexano, se secó para proporcionar J, como un polvo marrón claro (0,38g, 92%) PF 154-156 °C

10 Preparación de K:

15 A una solución de J (1,12g, 1,97 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo Argón, se le añadió una solución 1,3 Molar de complejo I-PrMgCl-LiCl en THF (4,55 ml, 5,92 mmol) por goteo, se agitó durante 10 min., después se burbujeó CO₂ gas a -78 °C, dejando que se calentara a temperatura ambiente bajo una atmósfera de CO₂. La mezcla de reacción se paró con solución acuosa 1Molar de ácido cítrico mientras se agitaba, el sólido amarillo claro formado se filtró, se lavó con agua, y se secó para obtener K (0,51 g, 79%) PF 236-237 °C.

Preparación de pirrolidin-1-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona:

20 A una suspensión de D (0,15g, 0,45 mmol) en THF 910 ml se le añadió BOP (0,3g, 0,68 mmol) y DIEA (0,09g, 0,68 mmol), seguido de pirrolidina (0,049g, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se repartió entre agua y DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró *in vacuo*. El aceite residual se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM: NH₄OH:MeOH 1 % (10:0,25) para proporcionar pirrolidin-1-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un polvo amarillo claro (0,079g, 36%) PF 210-212 °C.

Preparación de (3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona:

30 A una suspensión de D (0,15g, 0,45 mmol) en THF 910 ml se le añadió BOP (0,3g, 0,68 mmol) y DIEA (0,09g, 0,68 mmol), seguido de 3,3-dimetilpirrolidina (0,067g, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se repartió entre agua y DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró *in vacuo*. El aceite residual se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM: NH₄OH:MeOH 1% (10:0,25) para proporcionar (3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona como un polvo blanquecino (0,144g, 78%) PF 228-230 °C.

35 Ejemplo 241.



40 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-en-1-ona; 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona; 2,2-dimetil-4-morfolin-4-il-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona

45 Se añadió de cloruro de oxalilo (5,1 mL, 58 mmol) a una solución a 0-5 °C de ácido 2,2-dimetil-4-pentenoico (5,00 g, 39,0 mmol) en 25 mL de diclorometano. La mezcla se agitó durante 3 h, después se concentró para proporcionar cloruro de 2,2-dimetil-4-pentenoilo bruto, que se disolvió en 10 mL de diclorometano para utilizar en el siguiente paso.

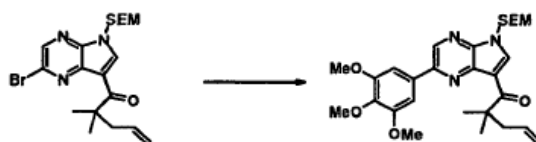
50 Se añadió cloruro de dietilaluminio (1,0 M en CH₂Cl₂, 23,4 mL, 23,4 mmol) a una mezcla a 0-5 °C de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1,55 g, 7,80 mmol) y 30 mL de diclorometano en un tubo sellado, y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 20 min. La solución de cloruro de 2,2-dimetil-4-pentenoilo bruto preparado en el paso anterior se añadió por goteo. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 64 h, después se enfrió a 0-5 °C. Se añadió con cuidado una solución sat. ac. de NaHCO₃ (50 mL), y la mezcla se extrajo con tres porciones de 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta el residuo. La cromatografía en columna (0->50% EtOAc/ hexanos) proporcionó 1,033 g (43%) de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-pent-4-en-1-ona como un sólido marrón impuro, que se utilizó sin una posterior purificación. La impureza principal es s.m. (normalmente 15-30% de la mezcla).

Ejemplo 242.



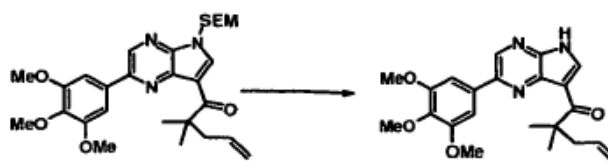
Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,161 g, 4,02 mmol) a una solución a 0-5 °C de 1-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-pent-4-en-1-ona impura (1,03 g, "3,35 mmol") en 10 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 30 min., después se añadió SEMCl (0,71 mL, 4,02 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 19 h, después se paró con 100 mL de agua. La mezcla se extrajo con tres porciones de 100 mL de acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en un residuo. La cromatografía en columna (0->20% EtOAc/hexanos) proporcionó 1,38 g (69%) de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-pent-4-en-1-ona impura, que se utilizó sin una posterior purificación. La impureza principal es el compuesto 3-H, a partir de la protección SEM de la impureza traída de la reacción previa.

Ejemplo 243.



Una mezcla de 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-pent-4-en-1-ona impura (0,900 g, 2,05 mmol), ácido 3,4,5-trimetoxifenilo borónico (0,479 g, 2,26 mmol), carbonato de potasio (0,850 g, 6,15 mmol) y Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0,171 g, 0,21 mmol) en 15 mL de 1,4-dioxano y 4 mL de agua se agitó a 120 °C en un microondas durante 1 h. La mezcla resultante se repartió entre 300 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en un residuo. La cromatografía en columna (0->35% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,777 g (29% para tres pasos a partir de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina) de 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-en-1-ona.

Ejemplo 244.



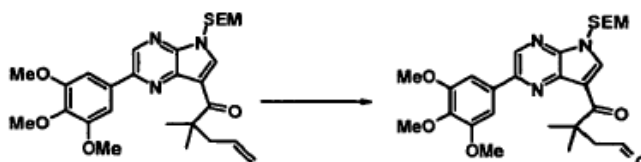
Una solución de 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-en-1-ona (0,127 g, 0,242 mmol) en 4 mL de diclorometano y 1 mL de ácido trifluoroacético se agitó durante 3 h, después se concentró. El residuo se recogió en 2 mL de etanol (no se disolvió todo) y se trató con trihidrato de acetato de sodio (0,329 g, 2,42 mmol). La mezcla se agitó durante 4 d, después se concentró en un residuo. La cromatografía en columna (0->5% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,048 g (50%) de 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-en-1-ona como un sólido blanco.

Ejemplo 245.



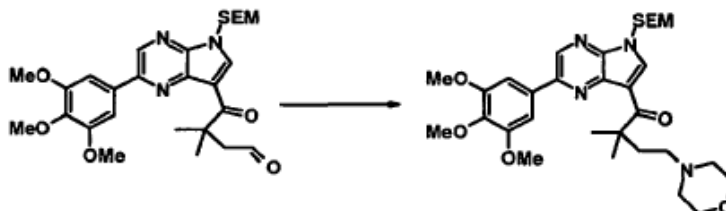
Una mezcla de 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-en-1-ona (0,036 g, 0,091 mmol), 3 mL de etanol (una pequeña cantidad de metanol también se añadió para solubilizar) y 10% Pd/C (10 mg) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 días, después se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar 0,019 g (53%) de 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona como un sólido amarillo.

Ejemplo 246.



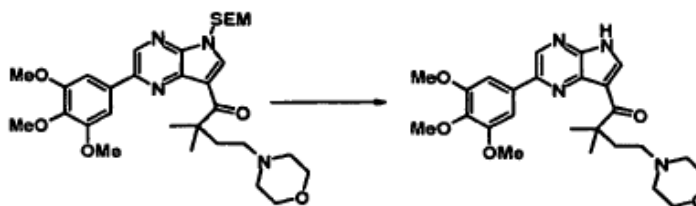
Se añadieron tetróxido de osmio (solución al 2,5% en agua, 0,18 mL, 0,017 mmol) y después peryodato de sodio (0,932 g, 4,36 mmol) a una solución de 2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-en-1-ona (0,458 g, 0,871 mmol) en 18 mL de t-butanol y 9 mL de agua. La mezcla se agitó durante 18 h, después se repartió entre 100 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución sat. ac. de NaHCO₃, agua y una solución sat. ac. de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a 0,444 g (99%) de 3,3-dimetil-4-oxo-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butiraldehído bruto como un aceite marrón, que se utilizó sin una posterior purificación.

Ejemplo 247.



Una mezcla de 3,3-dimetil-4-oxo-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butiraldehído bruto (0,161 g, 0,305 mmol), morfolina (0,029 mL, 0,34 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0,129 g, 0,610 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano se agitó durante 15 h. Se añadió una solución sat. ac. de NaHCO₃ (10 mL), y la mezcla se agitó durante 10 min. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con dos porciones de 20 mL de acetato de etilo. Las tres fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron en un residuo. La cromatografía en columna (0->10% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,024 g (13%) de 2,2-dimetil-4-morfolin-4-il-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona como un aceite marrón.

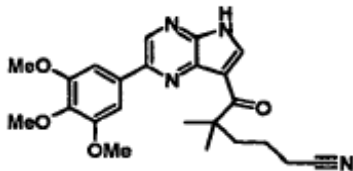
Ejemplo 248



Una solución de 2,2-dimetil-4-morfolin-4-il-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona (0,024 g, 0,040 mmol) en 1 mL de diclorometano y 0,5 mL de ácido trifluoroacético se agitó durante 3 h, después se concentró. El residuo resultante se disolvió en 1 mL de etanol y se trató con acetato de sodio trihidrato de (0,054 g, 0,40 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h, después se concentró en un residuo. La cromatografía en columna (0->10% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,014 g (75%) de 2,2-dimetil-4-morfolin-4-il-1-[2-

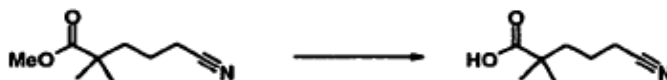
(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona como un sólido marrón.

Ejemplo 249.



5

5,5-dimetil-6-oxo-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-hexanonitrilo



10

Una mezcla de 5-ciano-2,2-dimetil-pentanoato de metilo (4,50 g, 27 mmol) y solución 2 M de LiOH ac. (40 mL, 80 mmol) en 30 mL de una solución 3:2:1 de tetrahidrofurano/metanol/agua se agitó rápidamente durante la noche, después se concentró hasta aproximadamente la mitad de volumen. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, después se acidificó con solución HCl conc. y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las tres capas orgánicas finales se combinaron y se lavaron secuencialmente con solución sat. ac. de NaHCO₃ y solución sat. ac. de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,77 g (67%) de ácido 5-ciano-2,2-dimetil-pentanoico como un aceite marrón, que se utilizó sin una posterior purificación.

15

Ejemplo 250.



20

Se añadió cloruro de oxalilo (0,39 mL, 4,5 mmol) a una solución a 0-5 °C de ácido 5-ciano-2,2-dimetil-pentanoico (0,462 g, 2,98 mmol) en 3 mL de diclorometano, y la mezcla se agitó durante 3 h después se concentró para proporcionar cloruro de 5-ciano-2,2-dimetil-pentanoilo bruto como un aceite amarillo, que se utilizó inmediatamente en el siguiente paso.

25

Ejemplo 251.

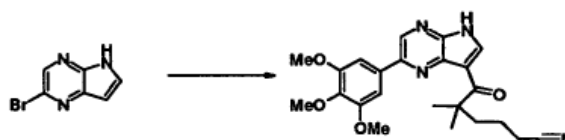


30

Se añadió cloruro de dietilaluminio (1,0 M en CH₂Cl₂, 3,6 mL, 3,6 mmol) a una mezcla a 0-5 °C de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,237 g, 1,20 mmol) y 5 mL de diclorometano en un tubo sellado, y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 30 min. Se añadió el cloruro de 5-ciano-2,2-dimetil-pentanoilo bruto del paso anterior ("2,98 mmol") disuelto en 3 mL de diclorometano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Una solución sat. ac. de NaHCO₃ (50 mL) se añadió con cuidado, seguido de 50 mL de acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de celite, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en un residuo. La cromatografía en columna (0->80% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,079 g (20%) de 6-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-5,5-dimetil-6-oxo-hexanonitrilo como un líquido amarillo.

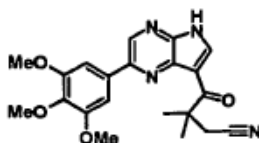
35

Ejemplo 252.



Una mezcla de 6-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-5,5-dimetil-6-oxo-hexanonitrilo (0,079 g, 0,236 mmol), ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (0,055 g, 0,26 mmol), carbonato de potasio (0,098 g, 0,71 mmol) y Pd(dppf) Cl₂CH₂Cl₂ (0,019 g, 0,024 mmol) en 2,4 mL de 1,4-dioxano y 0,4 mL de agua se agitó a 120 °C en un microondas durante 1 h, después a 130 °C en un microondas durante 1 h. La mezcla resultante se repartió entre 50 mL de acetato de etilo y 25 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró en un residuo. La cromatografía en columna (0->100% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,004 g (4%) de 5,5-dimetil-6-oxo-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-hexanonitrilo como un sólido blanco.

10 Ejemplo 253.



3,3-dimetil-4-oxo-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butironitrilo



15 Una mezcla de 3-cloro-2,2-dimetil-1-propanol (1,23 g, 10 mmol) y cianuro de sodio (0,980 g, 20 mmol) en 4 mL de dimetilsulfóxido se agitó a 140 °C durante 63 h, se dejó enfriar, se diluyó con 100 mL y se acidificó a pH 3 con una solución de HCl conc.. La mezcla se extrajo con dos porciones de 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,670 g (59%) de 4-hidroxi-3,3-dimetil-butironitrilo bruto como un aceite marrón, que se utilizó sin una posterior purificación.

Ejemplo 254.



25 Una mezcla de 4-hidroxi-3,3-dimetil-butironitrilo bruto (0,444 g, 3,92 mmol) y Dess-Martin periodinano (2,16 g, 5,1 mmol) en 39 mL de diclorometano se agitó durante 4 h, después se paró con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y se extrajo con 50 mL de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un sólido amarillo. El sólido se recogió en 20 mL de diclorometano, y las impurezas insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró en un residuo. La cromatografía en columna (0->60% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,241 g (55%) de 3,3-dimetil-4-oxo-butironitrilo como un aceite incoloro.

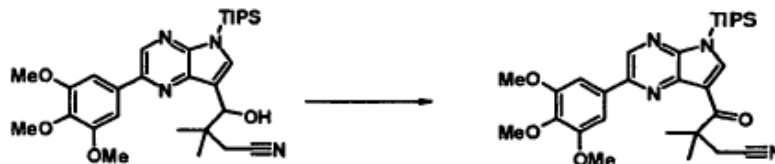
Ejemplo 255.



35 Se añadió cloruro de propil magnesio cloruro de litio (solución 1,3 M en THF, 1,7 mL, 2,2 mmol) a 3 mL de tetrahidrofurano enfriado a -78 °C. Se añadió lentamente una solución de 7-yodo-5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b] pirazina (0,250 g, 0,440 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió por goteo una solución de 3,3-dimetil-4-oxo-butironitrilo (0,241 g, 2,17 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó, dejando calentar lentamente a TA, durante 19 h, después se paró con 100 mL de una solución sat. ac. de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con 100 mL de acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en un residuo. La cromatografía en columna (0->50% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,152 g (62%) de 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-[5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-

pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butironitrilo como un aceite amarillo.

Ejemplo 256.



5

Se añadió periodinano Dess-Martin (0,122 g, 0,289 mmol) a una solución a 0-5 °C de 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-[5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butironitrilo (0,152 g, 0,275 mmol) en 2 mL de diclorometano. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 3 h, después se paró con agua y una solución sat. ac. de NaHCO₃ y se extrajo con 30mL de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en un residuo. La cromatografía en columna (0->50% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,093 g (61%) de 3,3-dimetil-4-oxo-4-[5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butironitrilo como un sólido blanco.

10

Ejemplo 257.



15

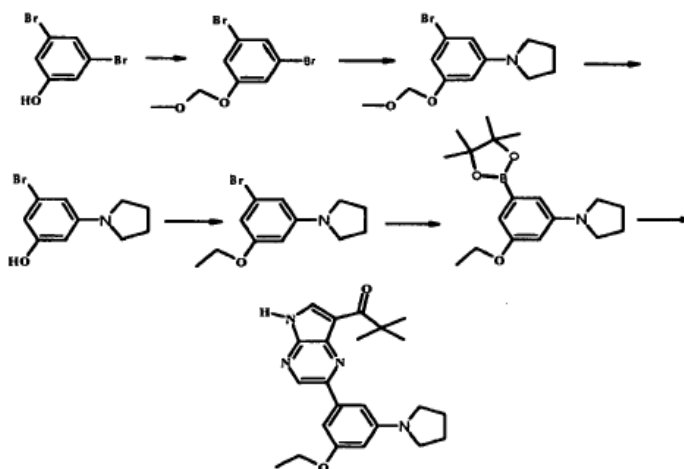
Una solución de 3,3-dimetil-4-oxo-4-[5-triisopropilsilanil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butironitrilo (0,093 g, 0,17 mmol) y 0,3 mL de ácido trifluoroacético en 2 mL de diclorometano se agitó durante 15 h, después se concentró. El residuo resultante se redisolvió en diclorometano y se lavó con una solución sat. ac. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en un residuo. La cromatografía en columna (0->100% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,006 g (9%) de 3,3-dimetil-4-oxo-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butironitrilo como un sólido blanco.

20

El compuesto se preparó de forma similar a 3,3-dimetil-4-oxo-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butironitrilo:

25

4,4-Dimetil-5-oxo-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentanonitrilo



Ejemplo 258.

30

1,3-Dibromo-5-metoximetoxi-benceno. Un frasco se cargó con hidruro de sodio (953 mg, 23,8 mmol, 60% en aceite), en DMF seco (30 ml) y se enfrió a 0 °C (baño de hielo) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 3,5-dibromofenol (5 g, 19,9 mmol) en 4 porciones iguales durante 10 minutos. Tras completar la adición se retiró el baño y la mezcla se

dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió lentamente clorometil metil éter (1,8 ml, 21,8 mmol), con una jeringa durante alrededor de 5 minutos. La mezcla se agitó durante la noche. El material se paró mediante la adición de NH₄Cl saturado acuoso (20 ml) y se separaron todos los volátiles (rotovap / bomba mecánica). El resto se recogió en agua (80 ml) y acetato de etilo (80 ml) y el material se agitó en un embudo de separación. La fase de acetato de etilo se recogió y se lavó con un volumen igual de solución de salmuera. las fases acuosas se reextrajeron con acetato de etilo (2 X 50 ml), los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un aceite bruto. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 4%-6% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 5,74 g de 1,3-dibromo-5-metoximetoxi-benceno como un aceite amarillo claro.

Ejemplo 259.

1-(3-Bromo-5-metoximetoxi-fenil)-pirrolidina. Una solución de pirrolidina (1,66 g, 23,27 mmol), en tetrahidrofurano seco (20 ml) se enfrió a -78 °C bajo una atmósfera de argón. Una solución de n-BuLi (15,5 ml, 1,5 M en hexanos) se añadió mediante adición por goteo lento durante 5 minutos. Tras completar la adición se retiró el baño y la mezcla se dejó calentar a la temperatura del baño de hielo durante 30 minutos. Se cargó un segundo frasco para horno con 1,3-dibromo-5-metoximetoxi-benceno (5,74 g, 19,4 mmol) y bromuro de litio (1,68 g, 19,4 mmol) y se llevó en tetrahidrofurano seco (10 ml). Este frasco se enfrió entonces a -78 °C bajo argón. Los contenidos del primer frasco (solución que contiene la sal de litio de pirrolidina) se recogió en una jeringa con aguja ancha y se añadió mediante adición por goteo al segundo frasco (durante 10 minutos). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se paró mediante la adición de HCl 1 N (23 ml), NH₄Cl saturado acuoso (34 ml) y agua (40 ml). Se añadió acetato de etilo (80 ml) y el material se agitó en un embudo de separación. La fase de acetato de etilo se recogió y se lavó con un volumen equivalente de solución de salmuera diluida al 50%. Las fases acuosas se reextrajeron con acetato de etilo (2 X 50 ml), los orgánicos combinados, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un resto amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 4%-8% EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar 930 mg de 1-(3-Bromo-5-metoximetoxi-fenil)-pirrolidina como un aceite móvil amarillo claro.

Ejemplo 260.

1-(3-Bromo-5-etoxi-fenil)-pirrolidina. Un frasco se cargó con 1-(3-bromo-5-metoximetoxi-fenil)-pirrolidina (206 mg, 0,72 mmol) y se añadió una solución de clorhidrato de etanol 10% (5 ml, seco). El frasco se tapó y se agitó durante 45 minutos. El material volátil se separó (rotovap) y se añadió cloruro de metileno (10 ml). Este se separó de nuevo. El resto se recogió en cloruro de metileno (10 ml). A este material agitado se añadió una solución al 5% de hidróxido de amonio en metanol (20 gotas). Este material se separó y el procedimiento se repitió una vez más. El resto de material separado se recogió en DMF seco (3 ml) y se añadió K₂CO₃ (348 mg, 2,52 mmol). Se añadió yoduro de etilo (0,07 ml, 0,9 mmol) y la mezcla se tapó y se agitó durante 2,5 horas. Se añadió yoduro de etilo adicional (0,15 ml, 1,9 mmol) y el material se tapó y se calentó (60 °C) durante la noche. Se añadió de nuevo yoduro de etilo (0,15 ml, 1,9 mmol) y la mezcla se tapó y se calentó (100 °C) durante 12 horas. Los volátiles se eliminaron (rotovap / bomba) y el resto se recogió en agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml) y el material se agitó en un embudo de separación. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml), los orgánicos combinados, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un aceite bruto. El aceite se purificó mediante TLC preparativa utilizando EtOAc al 7% en hexanos como eluyente para proporcionar 86 mg de 1-(3-bromo-5-etoxi-fenil)-pirrolidina como un aceite semi-viscoso de color marrón dorado.

Ejemplo 261.

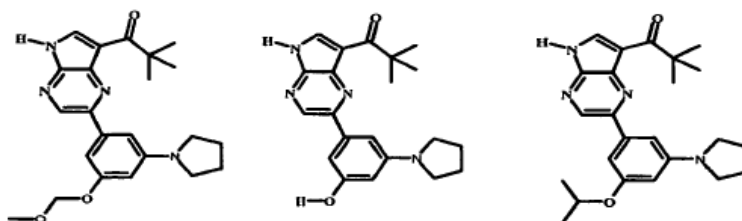
1-[3-Etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina. Un frasco se cargó con 1-(3-bromo-5-etoxi-fenil)-pirrolidina (86 mg, 0,32 mmol), bis(pinacolato)diboro (97 mg, 0,38 mmol), y KOAc (94 mg, 0,96 mmol). Se añadió DMSO (2 ml), y la solución se desgasificó al vacío bajo argón. Se añadió complejo de dicloruro de diclorometano bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio(II) (8 mg, 0,01 mmol), y la mezcla de reacción se calentó (80 °C) en un baño de aceite durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite utilizando acetato de etilo. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se agitó con agua (25 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un aceite bruto. Este material se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 17 % en hexanos para proporcionar 54 mg de 1-[3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina como un aceite viscoso púrpura claro.

Ejemplo 262.

1-[2-(3-Etoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Un frasco de microondas se cargó con 1-(2-bromo-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (48 mg, 0,17 mmol), 1-[3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina (54 mg, 0,17 mmol), y K₂CO₃ (59 mg, 0,43 mmol). Se añadieron dioxano (2,1 ml) y agua (0,5 ml), y la solución se desgasificó al vacío bajo argón. Se añadió complejo de dicloruro de diclorometano [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (14 mg, 0,02 mmol), y la mezcla de reacción se calentó (150 °C) en un reactor de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un

tapón de celite utilizando acetato de etilo. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se agitó con agua (20 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo (2 X 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un semisólido viscoso. Este material se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con metanol al 4,8 % en cloruro de metileno para proporcionar 31 mg de 1-[2-(3-etoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un polvo amarillo. PF 236-237 °C, M+H = 393.

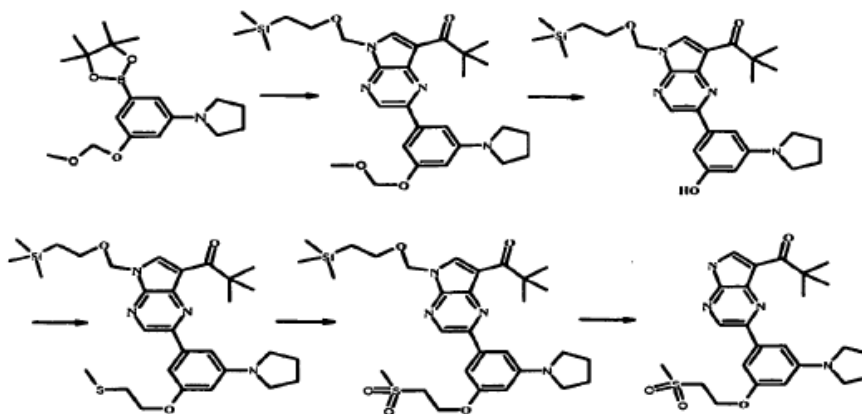
Otros compuestos preparados utilizando este procedimiento general:



10 1-[2-(3-Metoximetoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, PF = 229 -230, (M+H)⁺ = 409.

15 1-[2-(3-Hidroxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. (Preparado mediante la desprotección estándar MOM en el paso final), PF > 300, (M+H)⁺ = 365.

20 1-[2-(3-Isopropoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. (Preparado, respectivamente, a partir de 1-(3-bromo-5-isopropiloxi-fenil)-pirrolidina, que se sintetizó mediante reacción de Mitsunobu a partir de 1-(3-bromo-5-hidroxi-fenil)-pirrolidina, siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos, PF = 233-235, (M+H)⁺ = 407.



25 1-[3-Metoximetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina se preparó a partir de 1-(3-bromo-5-metoximetoxi-fenil)-pirrolidina. Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

30 1-[2-(3-Metoximetoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Un frasco de microondas se cargó con 1-[2-bromo-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (705 mg, 1,71 mmol, siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos), 1-[3-metoximetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina (570 mg, 1,71 mmol), y K₂CO₃ (591 mg, 4,28 mmol). Se añadieron dioxano (13 ml) y agua (3,2 ml), y la solución se desgasificó al vacío bajo argón. Se añadió complejo de dicloruro de diclorometano [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (140 mg, 0,17 mmol), y la mezcla de reacción se calentó (150 °C) en un reactor de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite utilizando acetato de etilo. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se agitó con agua (60 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un semisólido viscoso. Este material se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 24 % para proporcionar 492 mg de 1-[2-(3-metoximetoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un aceite viscoso marrón rojizo.

Ejemplo 264.

1-[2-(3-Hidroxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. A una solución de 1-[2-(3-metoximetoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (492 mg, 0,91 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadió una solución de clorhidrato de etanol al 10% (4 ml, seco). El frasco se tapó y se agitó durante 2,5 horas. El material volátil se separó (rotovap). se añadió acetato de etilo (25 ml) y Na₂CO₃ acuoso al 5 % (25 ml) y el sistema en 2 fases se agitó vigorosamente durante 3 minutos. El material se repartió y la fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera (25 ml). Las fases acuosas se reextrajeron con EtOAc (2 X 20 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un semisólido bruto. El material se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 38% para proporcionar 326 mg de 1-[2-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo marronoso.

Ejemplo 265.

2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2-metilsulfanil-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Un frasco se cargó con 1-[2-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (140 mg, 0,28 mmol), 2-metilsulfanil-etanol (reactivo A, 0,03 ml, 0,34 mmol), trifenilfosfina (reactivo B, 89 mg, 0,34 mmol). Se añadió THF (1,5 ml) y la mezcla se enfrió (baño de hielo) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (reactivo C, 0,07 ml, 0,34 mmol) con una jeringa y el material se calentó a temperatura ambiente. Tras 1 hora se añadieron otros 1,2 equivalentes de cada uno de los reactivos A, B y C. Tras 2 horas se repitió. La mezcla se agitó durante la noche. Los productos brutos se cargaron en 2 placas de TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 20% en hexanos. La banda de producto se recogió proporcionando 2,2-dimetil-1-[2-[3-(2-metilsulfanil-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-propan-1-ona, 82 mg como un aceite viscoso amarillo.

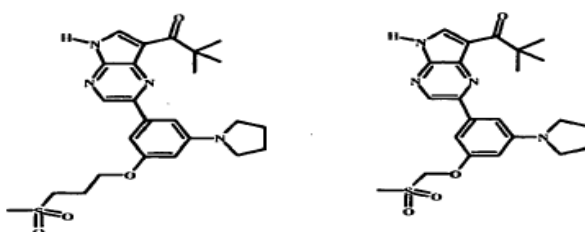
Ejemplo 266.

1-[2-[3-(2-Metanosulfonil-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. A una solución de 2,2-dimetil-1-[2-[3-(2-metilsulfanil-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (82 mg, 0,14 mmol) en agua 20% / acetona (3 ml) se añadió 4-metilmoifolina n-óxido (50 mg, 0,43 mmol) seguido de la adición de solución acuosa de OsO₄ (0,01 ml, catalítico). Tras 8 horas de agitación se añadió una solución de bisulfito sódico acuoso al 5% (25 ml) seguido de CH₂Cl₂ (25 ml). El material se repartió y la fase orgánica se recogió y después se lavó con salmuera (25 ml). Las fases acuosas se reextrajeron con cloruro de metileno (2 X 25 ml), las fases orgánicas combinadas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un resto bruto. El material se cargó en 1 placa de TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexanos. La banda de producto se recogió para proporcionar 75 mg de 1-[2-[3-(2-metanosulfonil-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un aceite viscoso amarillo.

Ejemplo 267.

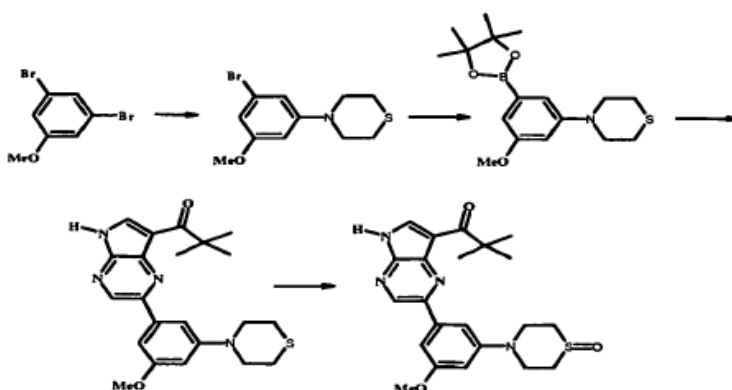
1-[2-[3-(2-Metanosulfonil-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. A un frasco que contiene 1-[2-[3-(2-metanosulfonil-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (75 mg, 0,13 mmol) se añadió metanol (1 ml) y HCl 6N acuoso (1,5 ml). El frasco se tapó y se colocó en un baño de aceite caliente (90 °C). Tras agitar durante 50 minutos la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se separaron (rotovap / bomba). El resto se recogió en EtOAc (15 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (15 ml) y se agitó durante 5 minutos. El material se repartió y la fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera (15 ml). Las fases acuosas se reextrajeron con EtOAc (2X15 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un semisólido bruto. El material se purificó mediante cristalización a partir de CH₂Cl₂ / hexanos (que contienen 4 gotas de metanol) para proporcionar 38 mg de 1-[2-[3-(2-metanosulfonil-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo. PF 230-232 °C, M+H = 471.

Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos para la síntesis del siguiente compuesto:



1-2-[3-(3-Metanosulfonilpropoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona, (preparado mediante la alquilación de un derivado de "fenóxido de sodio" de "1-[2-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona" con "1-cloro-3-metanosulfonilpropano" [en lugar de la alquilación de Mitsunobu -como paso clave] PF = 232 -233, (M+H)+=485.

1-2-[3-(3-Metanosulfonilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona. (Preparado mediante la alquilación de un derivado "fenóxido de sodio" de "1-[2-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona" con " sulfuro de clorometilmetilo" [en lugar de la alquilación de Mitsunobu -como paso clave], y la posterior oxidación a sulfona mediante un procedimiento similar como se ha descrito antes (M+H)+ = 587.



4-(3-Bromo-5-metoxi-fenil)-tiomorfolina. Este material se preparó comenzando a partir de 1,3-dibromo-5-metoxibenceno siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos, pero utilizando tiomorfolina en lugar de pirrolidina.

Ejemplo 268.

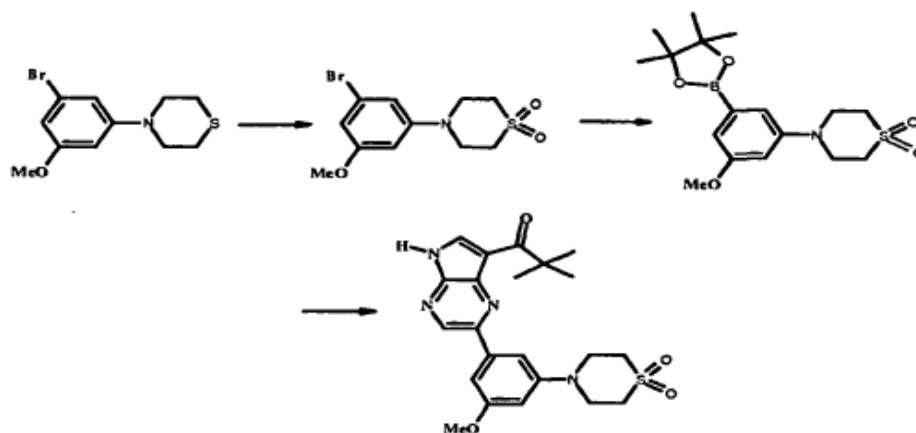
4-[3-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiomorfolina. Una solución de 4-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-tiomorfolina (785 mg, 2,72 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se enfrió a -78 °C bajo argón. Una solución de t-BuLi (4 ml, 1,5 M en pentano) se añadió mediante la adición lenta por goteo. Tras 15 minutos de agitación se añadió con una jeringa 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,2-dioxaborolano (1,1 ml, 5,44 mmol). El material se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se paró mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 ml) seguido de agua (60 ml). Se añadió acetato de etilo (75 ml) y el material se agitó en un embudo de separación. La fase orgánica se recogió y se lavó con un volumen equivalente de salmuera. Las fases acuosas se reextrajeron con acetato de etilo (2 X 50 ml) y los orgánicos combinados, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un resto bruto. Este material se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 18% en hexanos para proporcionar 456 mg de 4-[3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiomorfolina como un aceite viscoso rosa claro.

1-2-[3-metoxi-5-tiomorfolin-4-il-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona; este material se preparó comenzando a partir de 4-[3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiomorfolina siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

Ejemplo 269.

1-2-[3-Metoxi-5-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona.

A una solución de 1-2-[3-metoxi-5-tiomorfolin-4-il-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (80 mg, 0,195 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y metanol (5 gotas) se añadió m-CPBA (44 mg, 0,195 mmol). Tras 1 hora el material bruto se cargó en 2 placas de TLC preparativa, eluyendo con metanol al 10% en cloruro de metileno. La banda de producto se recogió para proporcionar 61 mg de 1-2-[3-metoxi-5-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona como un sólido marrón amarillo claro. PF 259-260 °C, M+H = 427.



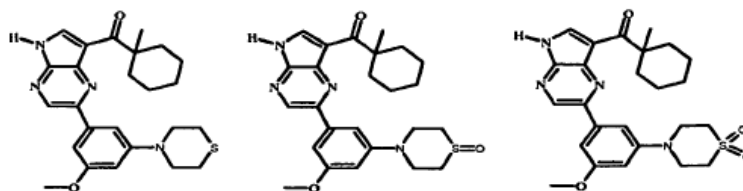
Ejemplo 270.

- 5 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-tiomorfolina. A una mezcla de 4-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-tiomorfolina (239 mg, 0,83 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y metanol (5 gotas) se añadió m-CPBA (409 mg, 1,83 mmol). Tras 1 hora se añadió metanol (10 gotas) para aumentar la solubilidad. La mezcla se agitó otras 3 horas. Se añadieron cloruro de metileno (25 ml) y una solución al 10% de metabisulfito sódico acuoso (35 ml) y el material se agitó en un embudo de separación. La fase orgánica se recogió y se lavó consecutivamente con volúmenes equivalentes de bicarbonato sódico acuoso al 5% y después con una solución de salmuera. Las fases acuosas se reextrajeron con cloruro de metileno (2 X 25 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron en un residuo bruto. El material se cargó en 2 placas de TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexanos. La banda de producto se recogió para proporcionar 76 mg de 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-tiomorfolina como un sólido blanco apagado.

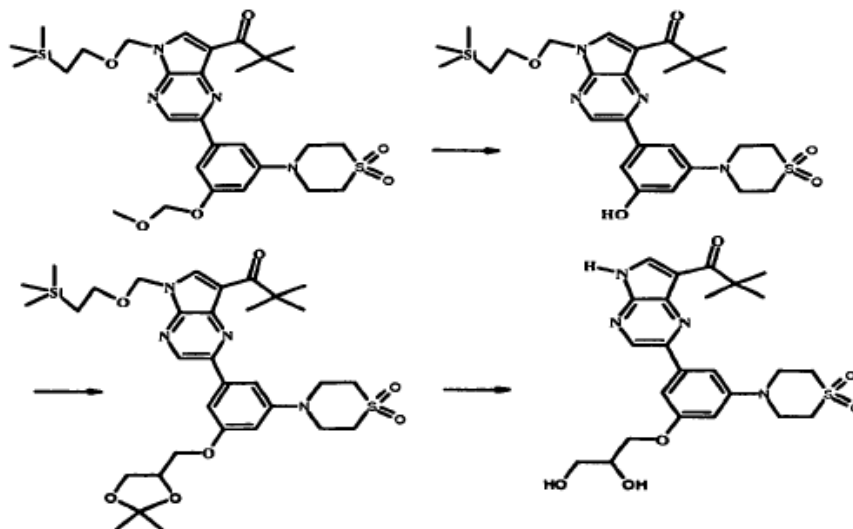
- 15 1,1-dióxido de 4-[3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiomorfolina. Este material se preparó comenzando a partir de 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-tiomorfolina siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

- 20 1-{2-[3-(1,1-Dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-5-metoxi-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona; Este material se preparó comenzando a partir de 1,1-dióxido de 4-[3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiomorfolina siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. PF 275-277 °C, M+H = 443.

- 25 Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos para la síntesis de los siguientes compuestos:



- 30 [2-(3-Metoxi-5-tiomorfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metilciclohexil)-metanona. PF = 212-214, (M+H)+=451; {2-[3-metoxi-5-(1-oxo-1lambda*4*-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona. PF=270-271, (M+H)+=467; {2-[3-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-5-metoxifenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona. PF= 245-247, (M+H) +=483.



1-[2-[3-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-metoximetoxi-fenil]-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó mediante protocolo de acoplamiento de Suzuki similar al que se ha descrito antes, pero utilizando "5-tiomorfolina-dióxido" en lugar de "5-pirrolidina".

1-[2-[3-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-hidroxi-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó a partir de 1-[2-[3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-metoximetoxi-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona mediante escisión del grupo protector "MOM" de acuerdo con los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

1-[2-[3-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó a partir de 1-[2-[3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-hidroxi-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona mediante la alquilación de tipo Mitsunobu similar a la que se ha descrito antes, pero utilizando "(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol" en lugar de "2-metilsulfanil-etanol".

1-[2-[3-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-5-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó a partir de 1-[2-[3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. M+H = 503.

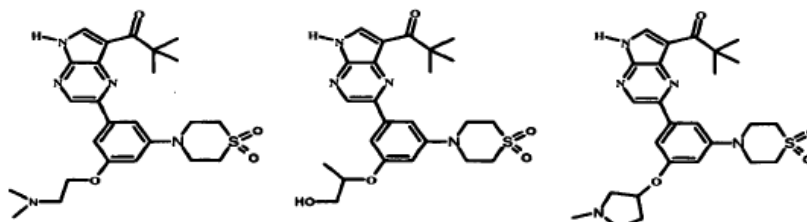
Otros compuestos preparados utilizando Este procedimiento general:

1-[2-[(2E,4E)-5-(2-Dimetilamino-etoxi)-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-hepta-2,4,6-trienil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, PF = 225 -227, (M+H)⁺ = 500;

1-[2-[(2E,4E)-3-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-hepta-2,4,6-trienil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. (Racémico), PF=137 -139, (M+H)⁺ =487;

1-[2-[(2E,4E)-3-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-hepta-2,4,6-trienil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. (Racémico). PF = 260-262, (M+H)⁺ = 512;

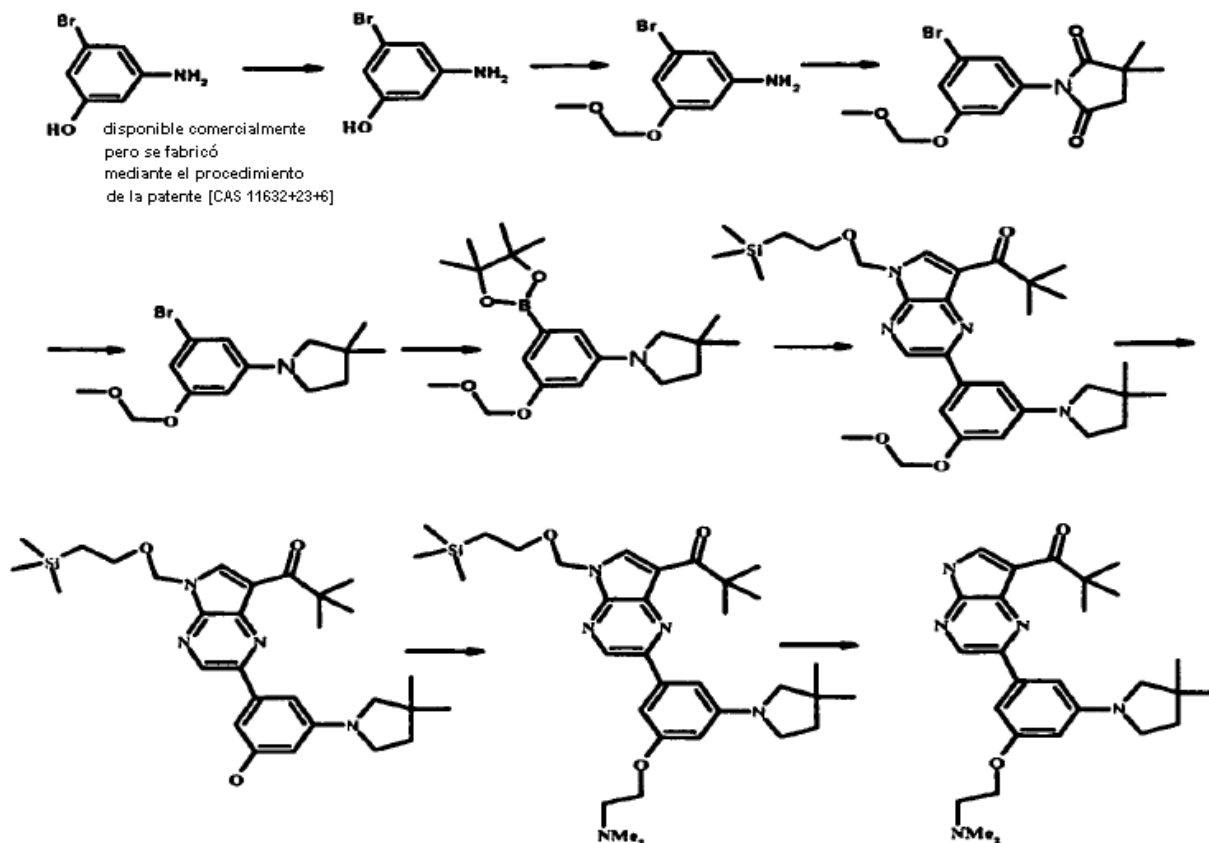
1-[2-[(2E,4E)-3-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-hepta-2,4,6-trienil]-5H-pirrolo[2,3-



b)pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. PF= 250 -252, (M+H)⁺ = 526;

1-{2-[(2E,4E)-3-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-hepta-2,4,6-trienil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. (M+H)⁺ =503.

5



Ejemplo 271.

10 3-Amino-5-bromo-fenol. A una solución de 3-bromo-5-nitro-fenol (16,9 g, 77,52 mmol, disponible comercialmente [CAS 116632-23-6 {Specs}]) en etanol (300 ml) y agua (100 ml) se añadió cloruro de amonio sólido (16,59 g, 310 mmol) y después hierro electrolítico en polvo (34,4 g, 698 mmol). El material se calentó desde temperatura ambiente a temperatura de reflujo (baño de aceite). El material se sometió a reflujo durante 3 horas y después se filtró, se calentó a través de un tapón de celite, lavando bien con varios volúmenes de EtOAc caliente. El solvente se separó y el resto se recogió en EtOAc (150 ml) y agua (150 ml) y el material se agitó. La fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera (150 ml). Las fases acuosas se reextrajeron con EtOAc (2 X 100 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un aceite bruto. El material se adsorbió en sílice (50 g) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 15% a 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 10,35 g de 3-amino-5-bromo-fenol como un aceite viscoso marrón dorado oscuro.

20 Ejemplo 272

25 3-Bromo-5-metoximetoxi-fenilamina. Una solución de 3-amino-5-bromo-fenol (3,0 g, 15,96 mmol) en DMF seco (35 ml) se enfrió (baño de hielo) bajo nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (732 g, 18,36 mmol, 60% en aceite) en 2 porciones iguales durante 5 minutos. Tras 10 minutos de agitación el material se calentó a temperatura ambiente. Se añadió lentamente éter de clorometilmetilo (1,38 ml, 18,4 mmol), con una jeringa. El material se agitó durante 2 horas. El solvente se separó (rotovap /bomba) proporcionando un resto bruto que se trató con una solución de NH₄Cl saturado acuoso (25 ml), agua (35 ml) y acetato de etilo (60 ml). El material se agitó en un embudo de separación y la fase orgánica se recogió y se lavó con un volumen equivalente de salmuera. Las fases acuosas se reextrajeron con acetato de etilo (2 X 50 ml) y los orgánicos combinados, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un aceite viscoso. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc 4%-30% en hexanos como eluyente para proporcionar 3,50 g de 3-bromo-5-metoximetoxifenilamina como un aceite móvil amarillo claro.

30

Ejemplo 273.

1-(3-Bromo-5-metoximetoxi-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidina-2,5-diona. A una solución de 3-bromo-5-metoximetoxi-fenilamina (1,0 g, 4,31 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se añadió anhídrido 2,2-dimetilsuccínico (580 mg, 0,195 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C (baño de aceite) durante 1 hora y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente tras lo cual se formó una gran cantidad de precipitado. Se añadió carbonildiimidazol (839 mg, 5,17 mmol) y al cabo de 2 minutos se obtuvo una solución homogénea. El material se agitó durante la noche y después el material bruto se adsorbió en gel de sílice (12 g). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc 6% -45% en hexanos proporcionó 1,57 g de 1-(3-bromo-5-metoximetoxi-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidina-2,5-diona un aceite viscoso amarillo blanquecino.

Ejemplo 274.

1-(3-Bromo-5-metoximetoxi-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidina. A una solución de 1-(3-bromo-5-metoximetoxi-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidina-2,5-diona (643 mg, 1,88 mmol) en THF seco (8 ml) (bajo nitrógeno) se añadió una solución de complejo borano-dimetilsulfuro (1,7 ml, 16,9 mmol, 10,1M) mediante la adición lenta por goteo. El material se agitó durante 12 horas. La mezcla se enfrió (baño de hielo) y se paró cuidadosamente mediante la adición lenta por goteo de agua (10 ml). Se añadieron cloruro de metileno (60 ml), y agua (50 ml) y el material se agitó. La fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera (60 ml). Las fases acuosas se reextrajeron con cloruro de metileno (2 X 50 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron para proporcionar un aceite bruto. El material se adsorbió en sílice (12 g) y se purificó mediante gel cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 5% a 9% en hexanos para proporcionar 517 mg de 1-(3-bromo-5-metoximetoxi-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidina como un aceite claro.

1-[3-Metoximetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,3-dimetilpirrolidina. Este material se preparó comenzando a partir de 1-(3-bromo-5-metoximetoxi-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidina siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

1-[2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-5-metoximetoxi-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de 1-[3-metoximetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,3-dimetil-pirrolidina siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

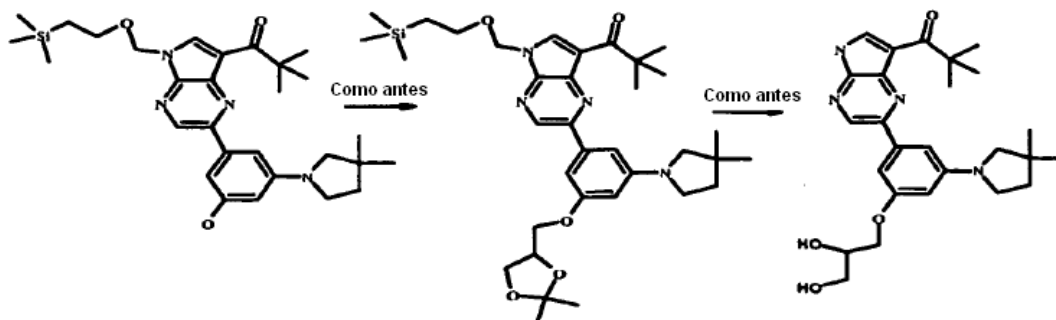
1-[2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-5-hidroxi-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b] pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de 1-[2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-5-metoximetoxi-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

Ejemplo 275

1-[2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Un frasco se cargó con 1-[2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-5-metoximetoxi-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (90 mg, 0,17 mmol), 2-dimetilamino-etanol (reactivo A, 0,04 ml, 0,34 mmol) y trifenilfosfina (reactivo B, 90 mg, 0,34 mmol). Se añadió THF (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (reactivo C, 0,07 ml, 0,34 mmol) con una jeringa y el material se agitó. Tras 1 hora se añadieron otros 2 equivalentes de cada uno de los reactivos A, B y C. La mezcla se agitó durante la noche. El material bruto se cargó en 2 placas de TLC preparativa eluyendo con MeOH 3% en diclorometano. Las placas se secaron y se redesarrollaron con el sistema de solvente. Este proceso se repitió una vez más y después la banda de producto se recogió proporcionando 1-[2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, 56 mg, como un aceite viscoso amarillo dorado.

1-[2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de 1-[2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona siguiendo los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. PF = 240 -242

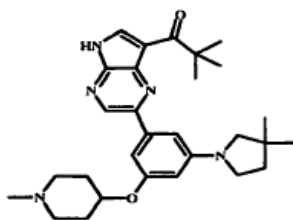
Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos para la síntesis del siguiente compuesto:



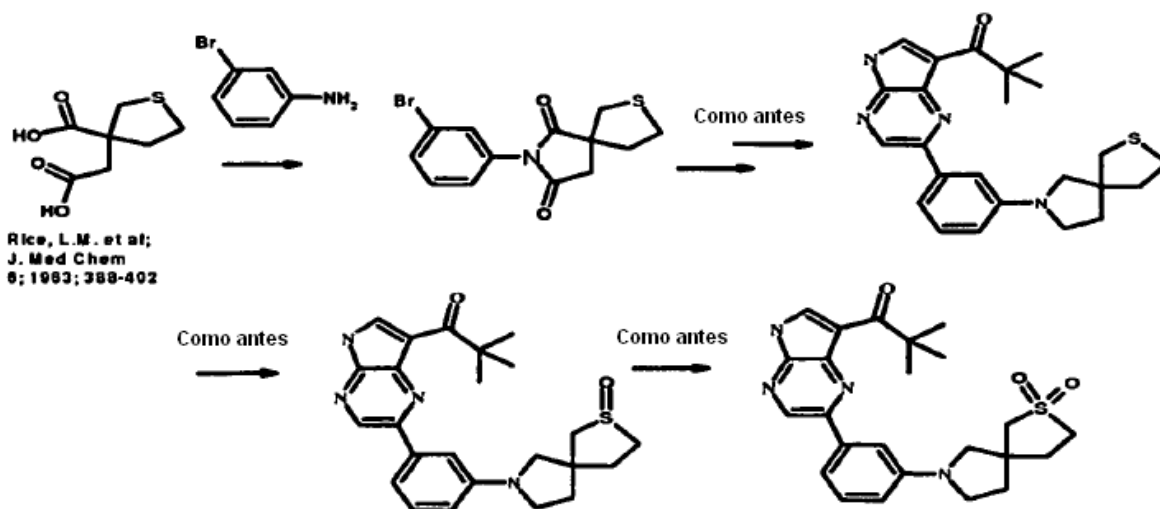
5 1-[2-[3-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilaniletoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de 1-[2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-5-hidroxifenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona mediante alquilación de tipo Mitsunobu similar a la que se ha descrito anteriormente, pero utilizando "(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol" en lugar de "2-metilsulfanil-etanol".

10 1-[2-[3-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó a partir de 1-[2-[3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona mediante un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente. M+H = 466.

15 Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos para la síntesis del siguiente compuesto:



1-[2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona.



20 Ejemplo 276.

7-(3-Bromo-fenil)-2-tia-7-aza-spiro[4,4]nonano-6,8-diona. Una solución de 3-bromo-fenilamina (1,0 g, 5,81 mmol) y ácido 3-carboximetil-tetrahydro-tiofeno-3-carboxílico (1,15 g, 6,05 mmol, [Rice, L.M. et al; J. Med Chem; 6; 1963; 388-402]) en xileno (10 ml) se calentó durante 2 horas (baño de aceite, 180 °C) con trampa Dean-Stark ajustada para

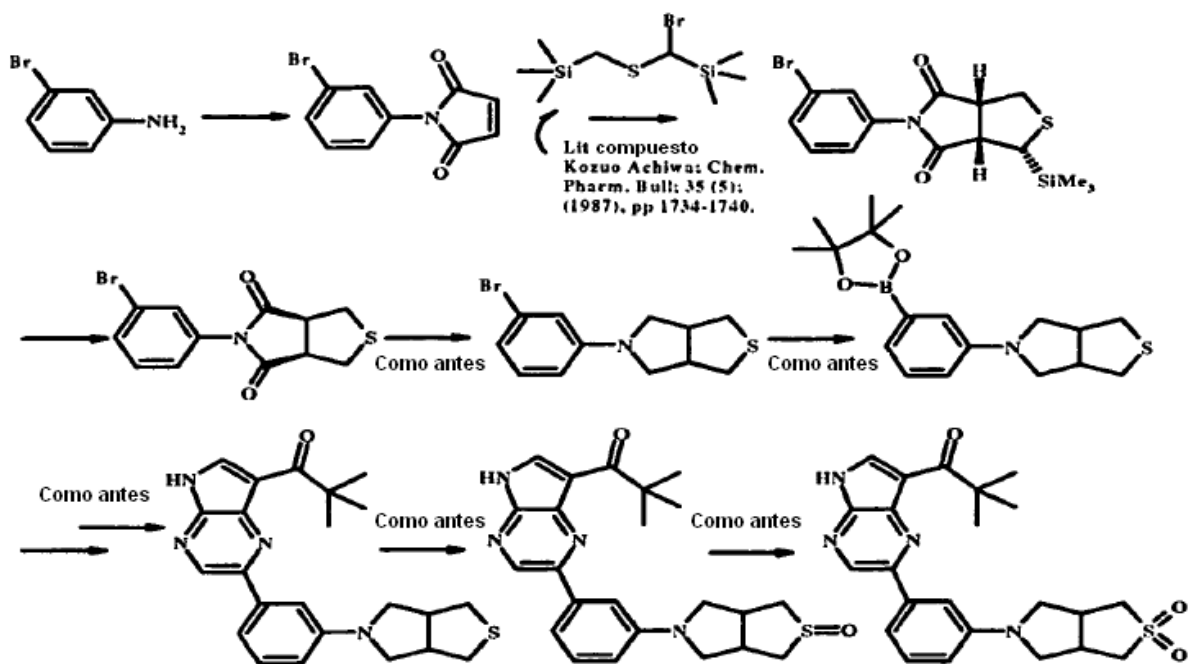
eliminar el agua. El material se enfrió a temperatura ambiente y el xileno se separó (rotovap / bomba). El material se cubrió con CH₂Cl₂ seco (10 ml). Se añadió carbonildiimidazol (1,18 g, 7,26 mmol) con agitación vigorosa y se obtuvo rápidamente una solución homogénea. Tras la agitación durante la noche el material se adsorbió en sílice (12 g). El material bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ 100% al hasta MeOH al 0,12% / CH₂Cl₂ para proporcionar 1,76 g de 7-(3-bromo-fenil)-2-tia-7-aza-spiro[4,4]nonano-6,8-diona como un sólido amarillo claro.

2,2-Dimetil-1-{2-[3-(2-tia-7-aza-spiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de 7-(3-bromo-fenil)-2-tia-7-aza-spiro[4,4]nonano-6,8-diona, utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. PF = 239 -241, (M+H)⁺ = 421.

2,2-Dimetil-1-{2-[3-(2-oxo-2lambda*4*-tia-7-aza-spiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de 2,2-dimetil-1-{2-[3-(2-tia-7-aza-spiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona, utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos. PF = 148 -150, (M+H)⁺ = 437.

1-{2-[3-(2,2-Dioxo-2lambda*6*-tia-7-aza-spiro [4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrol [2,3-b] pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de 2,2-dimetil-1-{2-[3-(2-oxo-2lambda*4*-tia-7-azaspiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona, utilizando los procedimientos generales como se han descrito anteriormente. PF = 237 -239, (M+H)⁺ = 453.

Se siguieron los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos para la síntesis de los siguientes compuestos:



25 Ejemplo 277.

1-(3-Bromo-fenil)-pirrol-2,5-diona. A una solución de anhídrido maleico (1,71 g, 17,4 mmol) en éter seco (25 ml) se añadió una solución de 3-bromo-fenilamina (3,0 g, 17,4 mmol) en éter (5 ml), mediante la adición lenta por goteo. El material se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de sodio (721 mg, 8,8 mmol) y después anhídrido acético (6 ml, 63 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 horas (baño de aceite, 100 °C). El material se enfrió a temperatura ambiente y después en un baño de hielo. Se añadió agua (50 ml) con agitación vigorosa y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El precipitado se lavó con varios volúmenes de agua y finalmente con hexano (30 ml). El material se secó durante la noche en el horno de vacío para proporcionar 2,84 g de 1-(3-bromofenil)-pirrol-2,5-diona como un polvo amarillo blanquecino.

Ejemplo 278.

(3S,3aS,6aR)-5-(3-Bromo-fenil)-3-trimetilsilanil-tetrahydro-tieno[3,4-c]pirrol-4,6-diona. Un frasco se cargó con 1-(3-bromo-fenil)-pirrol-2,5-diona (800 mg, 3,17 mmol) y bromo-trimetilsilanil-trimetilsilanilmetilsulfanil-metano (1,36 g,

4,76 mmol, [compuesto de bibliografía]) en DMF seco (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. El material se calentó a 110 °C (baño de aceite) durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se separó (rotovap / bomba) y el resto se recogió en benceno (30 ml) y salmuera (30 ml). El material se agitó y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se reextrajo con benceno (2 X 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 5% a 40% en hexanos, proporcionando 1,04 g de (3S,3aS,6aR)-5-(3-bromo-fenil)-3-trimetilsilanil-tetrahidro-tieno[3,4-c]pirrol-4,6-diona como un sólido amarillo blanquecino.

Ejemplo 279.

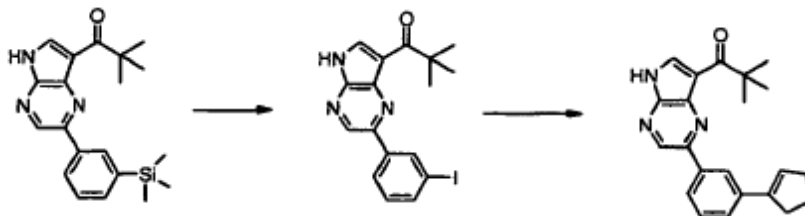
(3aR,6aS)-5-(3-Bromo-fenil)-tetrahidro-tieno[3,4-c]pirrol-4,6-diona. A una solución de (3S,3aS,6aR)-5-(3-bromo-fenil)-3-trimetilsilanil-tetrahidro-tieno[3,4-c]pirrol-4,6-diona (637 mg, 1,66 mmol) en HMPA (5 ml) y agua (2 gotas) se añadió fluoruro de cesio en polvo (254 mg, 1,66 mmol). La mezcla se calentó (80 °C, baño de aceite) durante 8 horas y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua (50 ml) y benceno (60 ml) y el material se agitó. La fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera (50 ml). La fase de benceno se recogió y la fase acuosa se reextrajo (2 X 40 ml) con benceno. Los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron. El resto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 4% a 45% en hexanos para proporcionar 290 mg de (3aR,6aS)-5-(3-bromo-fenil)-tetrahidro-tieno[3,4-c]pirrol-4,6-diona, como un sólido marrón amarillento.

2,2-Dimetil-1-[2-[3-(tetrahidro-tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de (3aR,6aS)-5-(3-bromo-fenil)-tetrahidro-tieno[3,4-c]pirrol-4,6-diona, siguiendo los procedimientos generales como se ha descrito en estos Ejemplos.

2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2-oxo-hexahidro-2lambda*4*-tieno [3,4-c] pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrol-2,3-b] pirazin-7-il]-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de 2,2-dimetil-1-[2-[3-(tetrahidro-tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona, siguiendo los procedimientos generales como se ha descrito en estos Ejemplos.

1-[2-[3-(2,2-Dioxo-hexahidro-2lambda*6*-tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. Este material se preparó comenzando a partir de 2,2-dimetil-1-[2-[3-(tetrahidro-tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona utilizando los procedimientos generales como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 280.



2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (250 mg, 0,71 mmol) se suspendió en 7 mL de cloruro de metileno y se añadió carbonato de potasio (393 mg, 2,8 mmol). El frasco se tapó con papel de aluminio y se añadió por goteo monoclóruo de yodo (2,5 mL de una solución 1M en cloruro de metileno). La mezcla se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se paró con tiosulfato de sodio acuoso al 10%, se extrajo en cloruro de metileno, y se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró, se trituró con éter de etilo, se filtró y se secó en un horno de vacío para proporcionar 232 mg (81 %) de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-2,2,-dimetil-propan-1-ona como un sólido amarillo. (M+H)⁺ = 406. El intermediario de yodo (150 mg, 0,37 mmol) se combinó con carbonato de potasio (179 mg, 1,3 mmol), ácido ciclopenten-1-il borónico (50 mg, 0,44 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (30 mg, 0,037 mmol) en un vial de microondas que se tapó y se purgó con nitrógeno. Se añadió el solvente (3,7 mL de dioxano acuoso al 20%) y el frasco se purgó con nitrógeno de nuevo dos veces. La reacción se calentó en un reactor de microondas a 125 °C durante 30 minutos. se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando un gradiente de acetato de etilo 0% a 30% en hexanos para proporcionar 1-[2-(3-ciclopent-1-enil-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-2,2,-dimetil-propan-1-ona (58 mg, 45%) como un sólido blanco. (M+H)⁺ = 346.

Otros compuestos preparados utilizando esta ruta:

2,2-Dimetil-1-[2-[3-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 414;

1-[2-(3-Ciclohex-1-enil-fenil)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 360; PF = 188,0-190,0

°C;

2,2-Dimetil-1-[2-(3-tiofen-2-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 362;

5 1-[2-(3-Ciclopentil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 348;

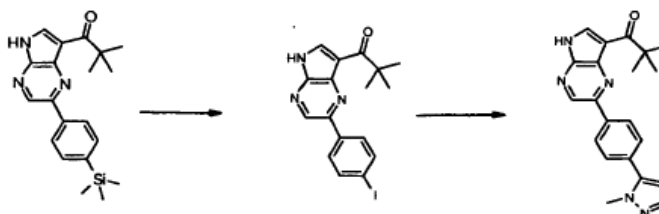
2,2-Dimetil-1-[2-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 346; PF > 300°C; excepto que el material de partida estaba SEM-protegido, y el grupo protector SEM se retiró mediante el tratamiento de producto de Suzuki con una solución 1M e fluoruro de tetrabutilamonio en THF y se calentó la solución a 75 °C durante una hora.

10

El procedimiento general anterior fue seguido de la síntesis de los siguientes compuestos: 2,2-Dimetil-1-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M+H)⁺ = 393; PF > 300 °C

15 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona (M-H)⁻ = 391

Ejemplo 281.



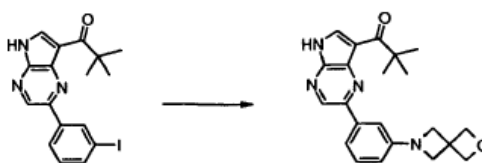
20 1-[2-(4-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se sintetizó a partir de 2,2-dimetil-1-[2-(4-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos. (M+H)⁺ = 406; PF = 262,0-263,0 °C

25 2,2-Dimetil-1-[2-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona se sintetizó a partir del intermediario de yodo, siguiendo los procedimientos generales como se ha descrito en estos Ejemplos. (M+H)⁺ = 360; PF = 257,0-258,0 °C

Otros compuestos preparados utilizando esta ruta:

30 1-[2-[4-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 375; PF = 254,0-255,0 °C

Ejemplo 282.



35

1-[2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (150 mg, 0,37 mmol), la sal de oxalato de 2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptano (267 mg, 0,93 mmol), carbonato de potasio (255 mg, 1,85 mmol), yoduro de cobre (14 mg, 0,074 mmol), y d,1-prolina (17 mg, 0,148 mmol) se añadieron a un vial de microondas. El vial se tapó y se purgó con nitrógeno. Se añadió DMSO (3,7 ml) y el vial se purgó con nitrógeno de nuevo. La reacción se calentó en un baño de arena a 100 °C durante 72 horas. La reacción se vertió en agua helada, se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando un gradiente de acetato de etilo 30% a 50% en hexanos para proporcionar 35 mg (25%) de 2,2-dimetil-1-[2-[3-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]hept-6-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona como un sólido amarillo. (M+H)⁺ = 377; PF = 260,0-262,0 °C.

45

Otros compuestos preparados utilizando esta ruta:

1-[3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-pirrolidina-3-carbonitrilo (M+H)⁺ = 374

50 1-[2-[3-(3-Dimetilamino-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 378

Excepto que el material de partida estaba SEM-protegido, y el grupo protector SEM se retiró con TFA en DCM:

1-[2-(3-Imidazol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 346.

5 1-[2-[3-((R)-3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 379. Tras el paso de TFA, el análisis por RMN mostró que parte del grupo protector SEM se había transferido al alcohol. El fluoruro de tetrabutilamonio (temperatura ambiente durante 1,5 horas) se utilizó para completar la desprotección.

10 1-[2-[3-((S)-3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 379. El fluoruro de tetrabutilamonio (80° C durante 1 hora) se utilizó para eliminar el grupo SEM.

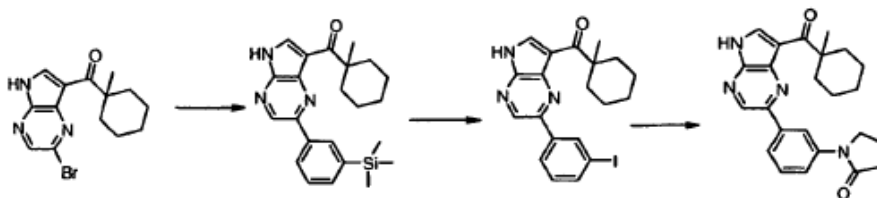
1-[2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 377; PF = 233,0-235,0 °C. NaOH 1M en THF se utilizó en lugar de acetato de sodio para completar la desprotección.

15 1-[2-[3-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 371. 1M NaOH en THF se utilizó en lugar de acetato de sodio para completar la desprotección.

1-[2-[3-(3,3-Dimetil-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (M+H)⁺ = 363; PF = 227,0-229,0 °C. NaOH 1M en THF se utilizó en lugar de acetato de sodio para completar la desprotección.

20

Ejemplo 283.



25 Se preparó (metil-ciclohexil)-[2-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]metanona, siguiendo los procedimientos generales como se ha descrito en estos Ejemplos.

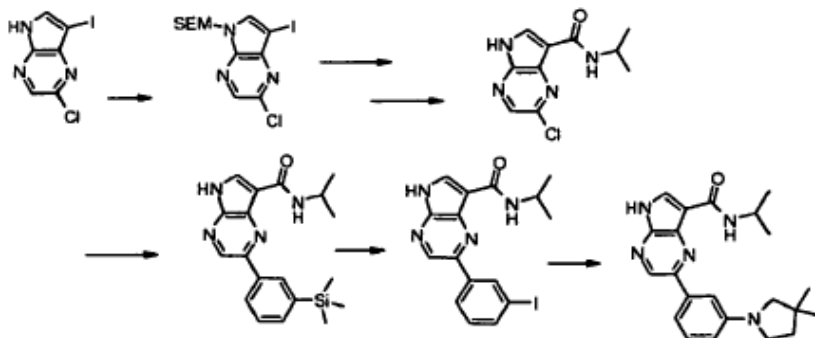
Este compuesto se convirtió en [2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metilciclohexil)-metanona, siguiendo los procedimientos generales como se ha descrito en estos Ejemplos.

30 Se utilizaron los procedimientos generales como se ha descrito en estos Ejemplos para preparar 1-[3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-pirrolidin-2-ona. (M+H)⁺ = 403; PF = 215,0-217,0 °C.

Otros compuestos se prepararon utilizando parte de esta ruta:

35 Metil-ciclohexil-[2-(3-pirrol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]metanona, (M+H)⁺ = 385, se preparó a partir de [2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona, protegido con un grupo SEM añadido como antes, utilizando el procedimiento general descrito anteriormente. La desprotección se llevó a cabo utilizando TFA como antes excepto que se utilizó NaOH 1M en THF en lugar de acetato de sodio para completar la desprotección.

40 Ejemplo 284.



2-Cloro-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina se protegió con SEM siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos.

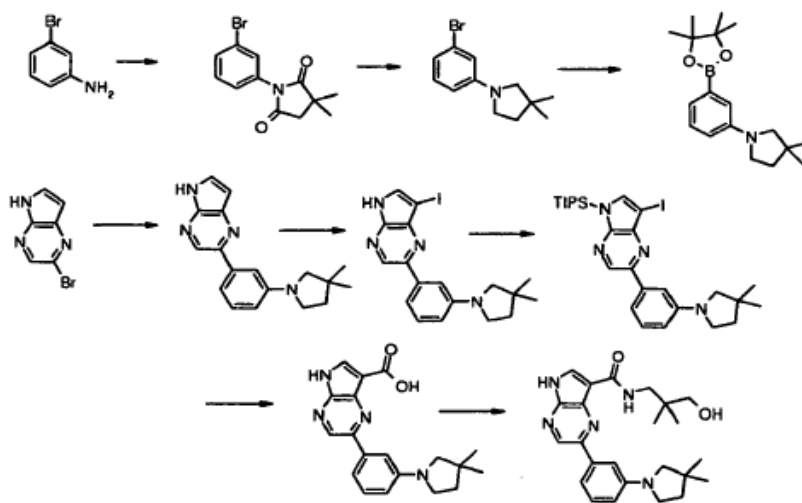
isopropilamida del ácido 2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó siguiendo los procedimientos descritos en estos Ejemplos seguido de la eliminación de SEM utilizando TFA como antes excepto que el NaOH 1M en THF se utilizó en lugar de acetato de sodio para completar la desprotección.

5 isopropilamida del ácido 2-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

10 isopropilamida del ácido 2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico se preparó utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

isopropilamida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico, (M+H)⁺ = 378, se preparó utilizando los procedimientos generales descritos en estos Ejemplos.

15 Ejemplo 285.



20 3-Bromo-fenilamina (10,0 g, 58,1 mmol) y 3,3-dimetil-dihidro-furan-2,5-diona (8,2 g, 63,9 mmol) se suspendieron en 387 mL de cloruro de metileno y se calentaron a 50°C durante 3 horas. Se añadió carbonildiimidazol (11,3 g, 69,7 mmol) en porciones y la reacción se calentó a 50°C durante la noche. La mayor parte del solvente se retiró en un evaporador rotativo. El residuo sólido se trituroó con acetato de etilo al 20% en hexanos, se filtró y se secó para proporcionar 15 g (92%) de 1-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidina-2,5-diona impura que se utilizó sin una posterior purificación.

25 1-(3-Bromo-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidina-2,5-diona (2,5 g, 8,9 mmol) se suspendió en 45 mL de THF. Se añadió borano (7,9 mL de una solución 10,1M en sulfuro de metilo) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió por goteo 20 mL de metanol, después 60 mL de agua. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se añadió cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando un gradiente de acetato de etilo 0% a 5% en hexanos para proporcionar 1,7 g (75%) de 1-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-pirrolidina.

30

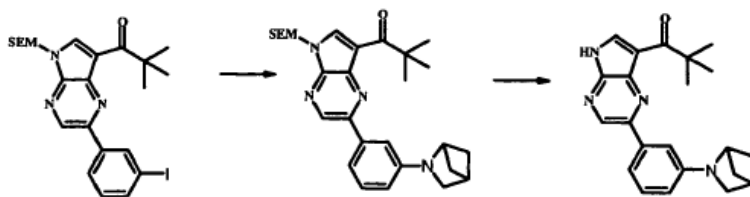
Otros compuestos preparados utilizando esta ruta:

35 Terc-butilamida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (M+H)⁺ = 392; PF = 205,0-207,0 °C;

(2-metoxi-propil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (M+H)⁺ = 408;

40 (tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5-H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (M+H)⁺ = 420; PF = 145,0-147,0 °C.

Ejemplo 286.



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

5 2-Aza-biciclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de bencilo (1,2 g, 5,57 mmol, preparado como se describe en: Krow, G.R.; Lin, G.; Rapolu, D.; Fang, Y.; Lester, W.S.; Herzon, S.B.; Sonnet, P.E. J. Org. Chem, 2003, 68, 5292; Krow, G.R.; Lee, Y.B.; Lester, W.S.; Christian, H.; Shaw, D.A.; Yuan, J. J. Org. Chem, 1998, 63, 8558), disuelto en 2 mL de MeOH, se añadió a 12 mL de HCl conc. y se calentó a reflujo durante 1,5 h. El análisis por TLC (KMnO₄) no mostró rastro de sm.

10 La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se concentró dos veces a partir de 15 mL de tolueno para proporcionar clorhidrato de 2-azabicyclo[2,1,1]hexano como un sólido oscuro (0,53 g, 79%; ¹HMRN (DMSO): δ4,11 (d, 1H, J=6,15 Hz), 3,15 (m, 2H), 2,84 (quinteto, 1H, J = 3,12 Hz), 1,98 (s br, 2H), 1,39 (dd, 2H, J=2,16, 5,50 Hz) que se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación.

15 1-[2-[3-(2-Azabicyclo[2,1,1]hex-2-il)-fenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona se preparó a partir de 1-[2-(3-yodo-fenil)-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona y clorhidrato de 2-azabicyclo[2,1,1]hexano como se ha descrito antes (34%; EM = 361 M+H).

20 Información del ensayo JAK

Determinación de la Cl₅₀ de la inhibición de la Quinasa Janus (JAK):

25 Los enzimas y péptido sustrato utilizados se describen a continuación:

JAK1: dominio quinasa recombinante humano de Invitrogen (Nº Cat. PV4774)

JAK3: dominio quinasa recombinante humano de Millipore (Nº Cat14-629) o preparado.

30 JAK2: dominio quinasa recombinante humano de Millipore (Nº Cat. 14-640)

Sustrato: péptido 14-mero biotinilado en N-terminal derivado del lazo de activación de JAK1 con la secuencia del péptido sustrato: Biotina-KAIETDKEYYTVKD

35 Las condiciones de ensayo utilizadas se describen a continuación:

Tampón de ensayo: Tampón Quinasa JAK: Hepes 50mM [pH 7,2], MgCl₂ 10mM, DTT 1mM, BSA 1mg/ml. El ensayo se lleva a cabo con este tampón.

40 Formato de ensayo: La actividad quinasa de las tres quinazas JAK se mide utilizando un ensayo a punto final radioactivo, y con cantidades traza de ³³P-ATP. Los ensayos se llevan a cabo en placas de 96 pocillos de polipropileno.

Método experimental:

45 Todas las concentraciones son finales en la mezcla de reacción y todas las incubaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Los pasos del ensayo se describen a continuación:
Los compuestos se diluyen de forma seriada en 100% de DMSO normalmente a una concentración de partida 10x de 1mM. La concentración final de DMSO en la reacción es del 10%.

50 Los compuestos se preincuban con enzima (JAK3 0,5nM (disponible comercialmente), JAK3 0,2nM (preparada), JAK2 1nM, JAK1 5nM) durante 10 minutos.

55 Las reacciones se inician mediante la adición de un cóctel de dos sustratos (ATP y péptido premezclados en el Tampón Quinasa JAK). En los ensayos JAK2/JAK3, ATP y el péptido se utilizan a concentraciones de 1,5uM y 50uM, respectivamente. El ensayo JAK1 se lleva a cabo a una concentración de ATP de 10uM y una concentración de péptido de 50mM.

Las duración del ensayo para JAK2 y JAK3 es de 20 minutos. El ensayo JAK1 se lleva a cabo durante 40 minutos. Con las tres enzimas, las reacciones terminan con la adición de EDTA 0,5M a una concentración final de 100mM.

5 25 ul de las reacciones terminadas se transfirieron a 150 ul de una solución al 7,5% (v/v) de cuentas de sefarosa recubiertas de estreptavidina en tampón fosfato salino libre de MgCl₂ y CaCl₂ 1x que contenía EDTA 50mM en placas de filtro 1,2um de 96 pocillos, MultiScreen-BV.

Tras una incubación de 30 minutos, las cuentas se lavaron al vacío con los siguientes tampones:

10

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

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

15

1 lavado con agua.

Las placas lavadas se secaron en un horno a 60°C durante 1 a 2 horas.

20 Se añadió 70 ul de líquido de centelleo Microscint 20 a cada pocillo de las placas de filtro y tras al menos 30 minutos de incubación, se midieron las cuentas radioactivas en un contador de centelleo de microplacas Perkin Elmer.

Los resultados de CI₅₀ representativos se muestran en la Tabla II a continuación:

TABLA II.

Compuesto	CI ₅₀ h-jak2-sf21-c	CI ₅₀ h-jak3-sf21-c	CI ₅₀ h-jak1-sf21-c	CI ₅₀ h-syk(360-635)-baculovirus-c:
I-12	0,4548	0,0561		0,317
I-64	3,4396	0,0241	2,1	1,314
I-82	0,0108	0,0046	0,09	0,036
I-117	0,107	0,0068	0,162	0,107

25

Información del ensayo SYK

Determinación de CI₅₀ de la inhibición de la tirosina quinasa de bazo (SYK):

30 El ensayo quinasa SYK es un ensayo quinasa estándar adaptado a un formato de placas de 96 pocillos. Este ensayo se realizó en un formato de 96 pocillos para la determinación de CI₅₀ con 8 muestras que representaron 10 diluciones mitad de log y un volumen de reacción de 40 µL. El ensayo mide la incorporación de γATP radiomarcado con ³³P en un péptido sustrato biotinilado en N-terminal, derivado de la secuencia consenso del fosfoaceptor que aparece de forma natural (Biotina-11aa DY*E). Los productos fosforilados se detectaron tras la terminación de las reacciones con EDTA y la adición de cuentas recubiertas de estreptavidina. Los resultados representativos están en la Tabla II anterior.

35

Placas de ensayo: placas de filtro 0,65µm de 96 pocillos MultiScreen (Millipore N° de Cat: MADVNOB10)
Cuentas recubiertas de estreptavidina: Estreptavidina SefarosaTM, suspensión 5,0mL, en EDTA 50mM /diluido en PBS (1:100), (Amersham, N° de Cat.: 17-5113-01)

40

Compuestos: 10 mM en dimetilsulfóxido 100% (DMSO), conc. final: compuesto 0,003-100uM en DMSO 10%

Enzima: SYK purificada por RPA, construcción truncada de tirosina quinasa de bazo aa 360-635, solución de reserva 1 mg/mL, PM: 31,2 KDa, conc. final: 0,0005 mM.

45

Péptido 1: el péptido biotinilado deriva de una secuencia consenso del fosfoaceptor que aparece de forma natural (Biotina-EPEGDYEEVLE), pedido especial de QCB, solución de reserva 20mM, conc. final: 5,0 mM.

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

Buffer: HEPES: ácido 2-hidroxietil piperazina-2-etanosulfónico (Sigma, N° de Cat.: H-3375) concentración final: HEPES 50mM pH 7,5

50

BSA: Albúmina de suero bovino Fracción V, libre de ácidos grasos (Roche Diagnostics GmbH, N° de Cat. 9100221) diluido a una concentración final de EDTA 0,1%:

EDTA solución de reserva 500 mM, (GIBCO, N° de Cat.: 15575-038) concentración final: 0,1mM

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

MgCl₂ x 6H₂O: MERCK, N° de Cat.: 105833,1000, concentración final: 10mM

55

Tampón de dilución del ensayo (ADB): HEPES 50 mM, EGTA 0,1mM, Vanadato de Na 0,1mM, 0,1mM β-glicerofosfato, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, BSA 0,1%, pH 7,5

Tampón de lavado de cuentas: PBS 10 g/L (tampón fosfato salino) con NaCl 2M + ácido fosfórico 1%.

Método experimental:

5 En un volumen de 40 μ L, se mezclaron 26 μ L de ADB diluido, SYK360-635 [0,5 nM] recombinante humano purificado con 4 μ L de concentraciones 10X de los compuestos prueba, [normalmente 100 μ M-0,003 μ M] en DMSO [10%] y la mezcla se incubó durante 10 min a TA.

10 La reacción quinasa se inició mediante la adición de 10 μ L de un cocktail de sustratos 4x que contenía el péptido sustrato DYE [0 o 5 μ M], ATP [20 mM] y γ ATP ³³P [2mCi/rxn]. Tras la incubación a 30° C durante 15 min, la reacción finalizó mediante la transferencia de 25 μ L pf de la muestra de reacción a una membrana MADVNOB 0,65 μ m /placa de 96 pocillos Millipore que contenía 200 μ L de EDTA 5mM y cuentas recubiertas de estreptavidina 20% en PBS.

15 Los radionucleótidos no unidos se lavaron al vacío con 3 x 250 μ L NaCl 2M; 2 x 250 μ L NaCl 2M + ácido fosfórico 1%; 1 x 250 μ L H₂O. Tras el último lavado la membrana/placas se transfirió a una placa adaptadora, se calentó para secar durante 15 min a 60° C, y se añadió 50 μ L de cocktail de centelleo a cada pocillo y 4 h después la cantidad de radioactividad se contó en un contador top counter.

El porcentaje de inhibición se calculó en base a la tasa de enzima no inhibida:

20 $\% \text{ inhibición} = 100 / (1 + (CI_{50} / \text{conc. de inhibidor})^n)$

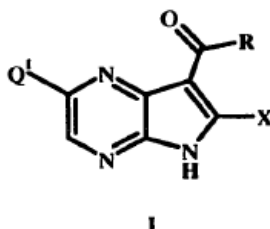
La CI₅₀ se calculó utilizando un ajuste de curva no lineal con el programa XLfit (ID Business Solución Ltd., Guilford, Surrey, UK).

25 La invención interior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo, con el propósito de aclarar y proporcionar entendimiento. Será obvio para un experto en la materia que pueden realizarse cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexadas. Por lo tanto, debe entenderse que la descripción anterior pretende ilustrar y no restringir. El alcance de la invención, por lo tanto, no deberá determinarse en referencia a la descripción anterior, sino que en su lugar deberá determinarse en referencia a las siguientes reivindicaciones anexadas.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



- 5 en el que:
- R es R¹, R², R³, o R⁴;
- 10 R¹ es alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o cicloalquil alquileno, sustituido opcionalmente por uno o más R^{1a};
- R^{1a} es R^{1b} o R^{1c};
- 15 cada R^{1b} es independientemente halógeno, oxo, hidroxilo, o -CN;
- cada R^{1c} es independientemente -C(=O)O(R^{1f}), -C(=O)(R^{1e}), -C(=O)CH₂(R^{1e}), -S(R^{1f}), -S(O)₂(R^{1f}), -N(R^{1f})S(O)₂(R^{1f}), -S(=O)(R^{1f}), alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, amino, amido, haloalquilo C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente por uno o más R^{1d};
- 20 cada R^{1d} es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, C1-6 hidroxialquilo, amino, amido, ciano, o haloalquilo C1-6;
- cada R^{1e} es independientemente H, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, -CN, haloalquilo C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- 25 cada R^{1f} es independientemente H, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, alqueno C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- 30 R₂ es N(R^{2a})₂;
- cada R^{2a} es independientemente H o R^{2b};
- cada R^{2b} es independientemente alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquil alquileno, sustituido opcionalmente por uno o más R^{2c};
- 35 R^{2c} es R^{2d} o R^{2e};
- cada R^{2d} es independientemente halógeno, oxo, o hidroxilo;
- 40 cada R^{2e} es independientemente -N(R^{2g})₂, -C(=O)(R^{2g}), C(=O)O(R^{2g}), -C(=C)N(R^{2g})₂, -N(R_{2g})C(=O)(R^{2g}), -S(=O)₂(R^{2g}), -S(O)₂N(R^{2g})₂, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, haloalquilo C1-6, fenilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente por uno o más R^{2f};
- 45 cada R^{2f} es independientemente H, halógeno, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, haloalquilo C1-6;
- cada R^{2g} es independientemente H, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, haloalquilo C1-6, o fenilo;
- R₃ es -C(=O)R^{3a};
- 50 R^{3a} es alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, fenilo, o N(R^{3b})₂;
- cada R^{3b} es independientemente H o alquilo C1-6;
- 55 R₄ es -O(R^{4a});

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

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

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

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

cada Q^{1a} es independientemente Q^{1b} o Q^{1c};

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

15 cada Q^{1c} es independientemente Q^{1d} o Q^{1e};

cada Q^{1d} es independientemente pirro, -S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)N(Q^{1e})₂, -S(=O)(Q^{1e}), -N(Q^{1e})S(=O)₂(Q^{1e}), -C(=O)(Q^{1e}), -C(=O)O(Q^{1e}), -N(Q^{1e})₂, -N(Q^{1e})C(=O)(Q^{1e}), -N(Q^{1e})C(=O)O(Q^{1e}), -Si(Q^{1e})₃, o -N(Q^{1e})C(=O)N(Q^{1e})₂;

20 cada Q^{1e} es independientemente H o Q^{1e};

cada Q^{1e} es independientemente alquilo-C1-6, amino, alqueno C1-6, fenilo, bencilo, haloalquilo C1-6, tioalquilo C1-6, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquil alqueno, o heteroarilo, sustituido opcionalmente por uno o más Q^{1f};

25 cada Q^{1f} es independientemente Q^{1g} o Q^{1h};

cada Q^{1g} es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, -(C(Q^{1h})₂)_mS(O)₂(Q^{1h}), -(C(Q^{1h})₂)_mN(Q^{1h})(C(Q^{1h})₂)_mS(O)₂(Q^{1h}), -(C(Q^{1h})₂)_mN(Q^{1h})₂, -(C(Q^{1h})₂)_mC(=O)(Q^{1h}), o -N(Q^{1h})C(=O)(Q^{1h});

30 cada m es independientemente 0, 1, o 2;

cada Q^{1h} es independientemente Q¹ⁱ o Q^{1j};

35 cada Q¹ⁱ es independientemente H o hidroxilo;

cada Q^{1j} es independientemente alquilo-C1-6, haloalquilo C1-6, alcoxi-C1-6, tioalquilo C1-6, ciano, amino, fenilo, bencilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, sustituido opcionalmente por uno o más Q^{1k};

40 cada Q^{1k} es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo-C1-6, haloalquilo C1-6, hidroxialquilo C1-6, amino, tioalquilo C1-6, alcoxi-C1-6, o ciano;

X es H;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es R¹, preferiblemente R¹ es alquilo C1-6.

50 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R es R² y R² es NH(R^{2a}) y R^{2a} es R^{2b}, preferiblemente R^{2b} es alquilo C1-6.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q^{1a} es Q^{1b}.

55 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q^{1a} es Q^{1c}.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:

Fenil-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;

60 3-Metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;

1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona;

65 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-3-metil-butan-1-ona;

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

- 3-Metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;
- 5 4-[7-(3-Metil-butiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida;
- 3-[7-(3-Metil-butiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida;
- N-Metil-3-[7-(3-metil-butiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida;
- 10 isopropilamida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-4-metil-pentan-1-ona;
- 15 2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- N,N-Dimetil-3-[7-(3-metil-butiril)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida;
- 3-Metil-1-(2-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-butan-1-ona;
- 20 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 2-Metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- isopropilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 25 (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- pirrolidin-3-ilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 30 ciclobutilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2-metoxi-1-metoximetiletil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- isopropil-metilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 35 terc-butilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 40 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona;
- (2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 45 (2-[[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-amino]-2-metilpropil)-carbamato de terc-butilo;
- (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2-amino-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 50 terc-butilamida del ácido 2-(3-Pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- ((1S,2R)-2-carbamoil-ciclopentil)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 55 piperidin-4-ilamida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 60 2-Ciclohexil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona;
- isopropilamida del ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- isopropilamida del ácido 2-(2-metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 65 1-Fenil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etano-1,2-diona;

- 2,2-Dimetil-1-[2-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 5 4-[4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-piperizina-1-carboxilato de terc-butilo;
- Pirrolidin-3-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 10 compuesto con ácido trifluoroacético;
- 4-[3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(4-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 15 2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- isopropilamida del ácido 2-(3-metilcarbamoil-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 20 isopropilamida del ácido 2-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 2-Fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona;
- (1-Metil-ciclopropil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 25 (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (3-Metil-oxetan-3-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 30 (4-Metil-tetrahydro-piran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- [2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-(2,2,5-trimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanona;
- 3-Hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 35 2,2-Dietoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- isopropilamida del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 40 isopropilamida del ácido 2-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 3,3-Dimetil-1-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;
- 3,3-Dimetil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;
- 45 isopropilamida del ácido 2-[3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- isopropilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 50 1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propano-1,2-diona;
- 2,2-Di metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 55 isopropilamida del ácido 2-(2-Trifluorometoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (3-Metil-piperidin-3-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 60 fenilamida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoato de terc-butilo;
- 3-(7-Isopropilcarbamoil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-benzoato de terc-butilo;
- 65 3-[3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo;

amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(2-hidroxipropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

5 isopropilamida del ácido 2-(2,5-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

3,3-Dimetil-1-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;

10 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-(3-metilcarbamoil-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

((S)-2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 2-(3-metilcarbamoil-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(4-Metil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;

15 isopropilamida del ácido 2-(2,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(4-Metil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;

20 (1-acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(2-metoxipropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

2-([2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-amino)-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

25 (1-acetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(1-metilpirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

30 terc-butilamida del ácido 2-[3-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

((S)-2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 2-[3-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(tetrahidropiran-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

35 2-Metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

(2-Metil-pirrolidin-2-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;

40 2-Fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

(4-hidroxiciclohexil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofen-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

45 (pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

50 3-([2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-amino)-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

(pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

(1-acetil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

55 1-{2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;

1-{2-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;

60 isopropilamida del ácido 2-(3-Dimetilamino-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

2-Metil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

3,3-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;

65 terc-butilamida del ácido 2-[3-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

- (1-etilcarbamoil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-5-carboxílico;
- (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 5 (1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- isobutil-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 10 (2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2-sulfamoil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico
- (2,3-dihidroxiopropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico
- 15 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 1-{2-Metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidin-1-il}-etanona;
- 20 2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirazol-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- isopropilamida del ácido 2-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 25 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 3,3,3-Trifluoro-2-metil-2-trifluorometil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 30 1-[2-(3-Fluoro-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- (2-metoxietil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 35 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2-metoxi-2-metil-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 40 2,2-Dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Dimetilamino-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 45 (3-metoxipropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 50 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 1-[2-(3-Metoximetil-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 55 1-[2-(4-Metoximetil-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(2-Metoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 60 1-[2-(3-Metoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-(2-fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
- N-Ciclopentil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida;
- 65 2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-il-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

- 2,2-Dimetil-1-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 5 ácido 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico;
- 1-[2-(3-Isopropenil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 10 (1-Metil-ciclopentil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 4-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona;
- 15 (1-Metil-cicloheptil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 1-[2-(3-Etilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Dietilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 20 1-[2-(3-Amino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Metoxi-5-tiomorfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 25 1-{2-[3-Metoxi-5-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-5-metoxi-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 1-[2-(3-Metoximetoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 30 1-[2-(3-Isopropoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Etoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 35 1-[2-(3-Hidroxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- [2-(3-Metoxi-5-tiomorfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metilciclohexil)-metanona;
- {2-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-5-metoxi-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 40 {2-[3-Metoxi-5-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 1-{2-[3-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 45 1-{2-[3-(3-Metanosulfonil-propoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 50 1-{2-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-5-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(2-Metanosulfonil-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 55 1-{2-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-5-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 60 1-{2-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b] pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 65 1-{2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;

- 1-2-[3-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-Dimetil-1-2-[3-(2-tia-7-aza-spiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 5 1-2-[3-(2,2-Dioxo-2λ₆-tia-7-aza-spiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-Dimetil-1-2-[3-(2-oxo-2λ₄-tia-7-aza-spiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 10 2,2-Dimetil-1-2-[3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
1-2-[3-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 15 2,2-Dimetil-1-2-[4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-1,5-dimetil-piperazin-2-ona;
- 20 [2-(3-Ciclopentilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
{2-[3-(Ciclopentil-metil-amino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metilciclohexil)-metanona;
- 25 1-2-(3-Ciclopentil-amino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-2-[3-(2-Hidroxi-ciclopentilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 30 3-Metil-4-{3-[7-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-2-ona;
1-(2-{3-[4-(2-Hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-fenil}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
2,2-Dimetil-1-2-[3-(1-metil-pirrolidin-3-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 35 2,2-Dimetil-1-2-[3-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
1-(2-{4-[4-(2-Hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-fenil}-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 40 1-(2-{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-2-(3-Isopropilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 45 1-2-[3-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-2-[4-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 50 1-(2-{3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
1-2-[3-((1R,2S)-2-Hidroxi-ciclopentilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 55 1-2-[3-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
3-(4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo;
2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo;
- 60 2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo;
2,2-Dimetil-3-fenil-1-2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 65 1-2-(3-Pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclohexanocarbonitrilo;
2,2-Dimetil-3-oxo-3-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionitrilo;
1-2-[3-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-2-[3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8N-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-il]-

- propan-1-ona;
- N-Alil-N-{2,2-dimetil-3-oxo-3-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propil}-bencenosulfonamida;
- 5 2,2-Dimetil-3-fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-in-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 10 2-{2-Bencenosulfonilamino-4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenoxi}-2-metilpropionato de etilo;
- isobutil-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 15 (2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2-sulfamoil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 20 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2-metoxietil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 25 (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2-metoxi-2-metil-propil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (3-metoxipropil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 30 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(2-Metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 35 1-[2-(3-Metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(4-Metoxi-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Metoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 40 2,2-Dimetil-1-[2-(4-metilsulfanil-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-(4-Metanosulfonil-3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 45 1-{2-[3-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan--ona;
- 1-{2-[3-(3-Metoxi-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 50 (4-Metil-piperidin-4-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- isopropilamida del ácido 2-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 55 isopropilamida del ácido 2-[3-(4-Metoxi-benciloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- isopropilamida del ácido 2-[3-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 1-[2-[3-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 60 1-[2-[3-(4-Metoxi-benciloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 65 1-[2-[3-(3-Etilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

- ((3aS, 6aS)-1-Metil-octahidro-pentalen-1-il)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-metanona;
 1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidina-3-carboxilato de metilo;
- 5 (1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidin-3-il)-carbamato de bencilo;
 Metilamida del ácido 1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico;
 [2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 10 ((1S,2S)-1,2-Dimetil-ciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 1-{2-[3-(3-Amino-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 15 (1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidin-3-il)-carbamato de etilo;
 (1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-4,4-dimetil-pirrolidin-3-il)-carbamato de etilo;
- 20 3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclopentanona;
 1-{2-Metil-2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina-7-carbonil]-pirrolidin-1-il}-etanona;
 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 25 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
 ácido 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico;
 (1-Metil-ciclopentil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metadona;
- 30 4-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona;
 (1-Metil-cicloheptil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 35 2-Metoxi-2-metil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 2-Metoxi-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-etanona;
- 40 1-[2-(3-Benciloxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(3-Etoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 45 1-[2-(3-Isobutoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[2-(3-Isopropoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 50 2,2-Dimetil-1-[2-(3-propoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 Adamantan-1-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 55 3-Metoxi-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(3-Etil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 60 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-{2-[3-(3-Hidroxi-propil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 65 1-[2-(3-Aminometil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-{2-[3-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 3-Hidroxi-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

- ácido 4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico;
- (1-Metil-ciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 5 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;
- (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 10 (1-Metil-ciclopentil)-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 1-[2-(2-Fluoro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 15 1-(4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona;
- (1-Metil-ciclohexil)-[2-[3-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-metanona;
- {2-[3-(3-Hidroxi-propil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 20 4-{4-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;
- [2-(3-Metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 25 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(4-piperazin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 1-(4-{4-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 30 (4-Hidroxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- [2-(4-Dimetilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 35 3-(4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo;
- 4-(4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 40 4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-sulfonil carbamato de terc-butilo;
- {2-[3-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- amida del ácido 4-{3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-piperazina-1-sulfónico;
- 45 (1-Metil-ciclohexil)-[2-{3-[4-(piperidina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-metanona;
- (1-Metil-ciclohexil)-[2-(4-piperidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 50 [2-(4-Dietilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- (1,3-Dimetil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- (1-Metil-ciclohexil)-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 55 (1-Metil-ciclohexil)-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- [2-(4-Metilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 60 (4-Hidroxi-1-metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida;
- 65 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida;

- 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 1-{2-[3-(2,8-Diaza-spiro[4,5]dec-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 5 1-{2-[3-(2,7-Diaza-spiro[4,4]non-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 10 1-{2-[3-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(2,7-Diaza-spiro[4,5]dec-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 15 1-{2-[3-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(2-Hidroxi-2-metilpropilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(4-Amino-piperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 20 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(4-Acetil-3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(3-Amino-azetidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 25 1-{2-[3-(3-Cloro-2-hidroxi-propilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(2,2-Dimetil-propilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 30 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 1-{2-[3-(3-Fluoro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 35 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 2,2-Dimetil-1-(2-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-propan-1-ona;
- 40 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pent-4-en-1-ona};
- 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentan-1-ona};
- 2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-1-{2-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona};
- 45 4,4-Dimetil-5-oxo-5-{2-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-pentanonitrilo};
- 5,5-Dimetil-6-oxo-6-{2-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-hexanonitrilo};
- 50 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-pirazol-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 55 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 1-{2-[3-(Metoximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
- 60 1-{2-[4-(Metoximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
- N-Ciclopentil-3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzamida-,
- ácido 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzoico;
- 65 1-{2-[3-(Isopropenil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};

- 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 5 1-[2-(3-terc-Butil-5-metil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-(2-Bifenil-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-terc-Butoximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 10 1-[2-(3-Isopropil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 15 1-[2-(3-Bromo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 20 2,2-Dimetil-1-[2-(2'-metil-bifenil-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Hidroximetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Ciclopent-1-enil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 25 1-[2-(3-Acetil-4-hidroxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-[3-(3H-Imidazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 30 2,2-Dimetil-1-[2-(3-oxazol-5-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(3-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 35 3-[3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-3-oxo-propionitrilo;
- 1-[2-(3-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 40 1-[2-(3-Ciclohex-1-enil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(3-tiofen-2-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Ciclopentil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 45 1-(2-Bifenil-4-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Imidazol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 50 2,2-Dimetil-1-[2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propano-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(4-trimetilsilanil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-(4-yodo-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 55 1-[2-[4-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 60 1-[2-[4-(3H-Imidazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 65 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-etil-benzamida;

- 1-2-[3-((R)-3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 5 1-2-[3-((S)-3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- (1-Metil-ciclohexil)-[2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 10 1-2-[3-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]hept-6-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona;
- 15 1-3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona;
- (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 20 isopropilamida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 1-3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-pirrolidina-3-carbonitrilo;
- 1-2-[3-(3-Dimetilamino-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 25 (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 1-2-[3-(3,3-Dimetil-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 30 terc-butilamida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (2-metoxipropil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 35 (tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 2-Metil-2-fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-2-(3,5-Di-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 40 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzonitrilo;
- 3-[7-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzaldehído;
- 45 (1-Metil-ciclohexil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-metil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metadona;
- 1-2-[3-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-2-[3-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 50 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-2-[3-(5,5-Dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 55 1-2-[3-(4,4-Dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- Pirrolidin-1-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 60 (3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-metanona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;
- 65 3,3,3-Trifluoro-2-metil-2-trifluorometil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;

- 1-[2-(3-Etilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Dietilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 5 1-[2-(3-Amino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- N-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenil}-acetamida;
- 1-[2-[3-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 10 1-[2-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Azetidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 15 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirrol-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-[3-(2-Metanosulfonil-etilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 20 1-[2-[(3aS,6aR)-3-(Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 1-[2-[3-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 25 1-[2-[3-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- N-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida;
- N-(4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}fenil)-acetamida;
- 30 4-Amino-N-{3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-bencenosulfonamida;
- N-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-bencenosulfonamida;
- 35 N-(4-{5-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2-metil-fenil}fenil)-acetamida;
- 4-Amino-N-{5-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-2-il]-2-metilfenil}-bencenosulfonamida;
- 1-[2-[3-(3-Hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 40 1-[2-[3-(3-Hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-benzaldehído;
- 45 2,2-Dimetil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-[2-[3-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 50 1-[2-(4-Aminometil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(4-metilsulfanil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 55 1-[2-[3-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-[3-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-[3-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 60 (1-[3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil]-pirrolidin-3-il)-carbamato de terc-butilo;
- 1-[2-(3-[[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 65 1-[2-(3-[[Etil-(4-hidroxi-butil)-amino]-metil]-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

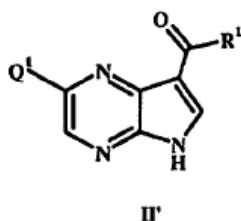
- amida del ácido (S)-1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico;
- amida del ácido (R)-1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 1-{2-[3-(4-Hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 10 1-{2-[3-(3-Amino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-metilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 15 1-{2-[3-(3-Bencil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-2-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-metanosulfonamida;
- N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-2-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-metanosulfonamida;
- 20 4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-2-pirrolidin-1-il-benzonitrilo;
- 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 25 1-{2-[3-(3-Metoximetil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-{2-[(1S,5R)-3-(3-Aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 30 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(piperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(morfolin-4-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-((1S,5R,6R)-6-Metanosulfonilmetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 35 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-il-benzonitrilo;
- 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-2-il]-N-(2-metanosulfonil-etil)-5-pirrolidin-1-ilbenzamida;
- 40 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-il-benzamida;
- 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-5-pirrolidin-1-il-benzamida;
- 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-5-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 45 1-{2-[(3aS,6aR)-3-(Hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- ácido 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-pirrolidin-1-il-benzoico;
- 50 3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-benzamida;
- 2,2-Dimetil-1-{2-[3-((1S,5R)-1-fenil-3-aza-biciclo [3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(3,3-Dietil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 55 2,2-Dimetil-1-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il}-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-((1S,SR,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 60 {2-[3-((1S,5R,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclohexil)-metanona;
- 1-{2-[3-((1R,5S,6R)-6-Metoximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 65 ona;

- {2-[3-((1R,5S,6R)-6-Hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-(1-metil-ciclopentil)-metanona;
- 5 1-{2-[3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-2-[3-(4-Hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-1-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-2-[3-(3-Hidroximetil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 10 N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidin-3-ilmetil)-acetamida;
- N-(1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida;
- 15 (1-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil}-3-metilpirrolidin-3-ilmetil)-carbamato de metilo;
- 2,2-Dimetil-1-[2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-2-(3-Dimetilamino-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 20 N-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-metanosulfonamida;
- N-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil -C-fenil-metanosulfonamida;
- 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencilamida del ácido ciclopropanosulfónico;
- 25 N-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-bencenosulfonamida;
- N-{4-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-C-fenil-metanosulfonamida;
- 30 4-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencilamida del ácido ciclopropanosulfónico;
- 3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencilamida del ácido propano-1-sulfónico;
- 1-2-[3-(2-terc-Butil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 35 1-(2-{3-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-2-[3-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 40 2,2-Dimetil-1-(2-[3-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il)-propan-1-ona;
- 1-2-[3-(3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 45 1-(2-{3-[(Ciclopropilmetil-propil-amino)-metil]-fenil}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-2-[3-((R)-2-Metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-(2-{3-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-metil]-fenil}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 50 1-2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 3-(4-{3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-bencil}-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo;
- (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 55 2-Fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 60 (1-acetil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (1-etilcarbamoil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 65 (1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;

- 1-2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 5 2,2-Dimetil-1-[2-[(3aR, 6aS)-3-(tetrahidro-tieno [3,4-c] pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-2-[3-((1S,2S)-2-Hidroxi-ciclopentilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 10 1-(2-[3-[(2-Metanosulfonil-etilamino)-metil]-5-pirrolidin-1-il-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-2-[3-(3,3-Dimetil-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-2-[3-(3-Aminometil-3-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 15 1-2-[3-((3aR,6aS)-2,2-Dioxo-hexahidro-2λ6-tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-3-((3aR, 6aS)-2-oxo-hexahidro-2λ4-tieno [3,4-c] pirrol-5-il)-fenil]-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 20 {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfónico;
- 2-Metil-2-fenil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propan-1-ona;
- 25 1-2-[3-(2-Amino-1,1-dimetil-etilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-amida del ácido 1H-Indazol-5- sulfónico;
- 30 ácido (4-[3-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-piperazin-1-il)-acético;
- 4-Amino-3-cloro-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida;
- 1-2-[3-(2-Metoxi-2-metil-propilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 35 *terc*-butilamida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 3,3-Dimetil-4-oxo-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butironitrilo;
- 40 1-2-[3-(3-Hidroxi-azetidín-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 1-[2-(3-Metanosulfonilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
- 45 N-{6-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-3-metoxi-bencenosulfonamida;
- (2-metoxi-propil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- (1-[3-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-fenil]-4,4-dimetil-pirrolidin-3-il)-carbamato de etilo;
- 50 3-Metil-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbonil]-ciclopentanona;
- (tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico;
- 4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;
- 55 4-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-butan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 60 3-Amino-N-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-1H-indol-4-il}-bencenosulfonamida;
- ((S)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico;
- 65 1-[2-(3-Fluoro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;

- (3-Hidroxi-1-metil-ciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-metanona;
- 4-Amino-*N*-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]-1*H*-indol-4-il]-3-fluoro-bencenosulfonamida;
- 5 2-{4-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-7-carbonil]-piperidin-1-il}-acetamida;
- 1-{4-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-7-carbonil]-piperidin-1-il}-etanona;
- 10 {6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]-1*H*-indol-4-il}-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-sulfónico;
- 4-Amino-*N*-{6-[7-(2,2-dimetil-propionil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]-1*H*-indol-4-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 15 1-{2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-5-(3-metanosulfonil-propoxi)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
- N*-{6-[7-(2,2-Dimetil-propionil)-5*H*-pirrolo [2,3-*b*] pirazin-2-il]-1*H*-indol-4-il]-4-hidroxi-bencenosulfonamida;
- 20 ((1*S*,3*S*)-3-Hidroxi-1-metil-ciclopentil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-metanona;
- 1-{2-[3-(2-Aza-biciclo[2,1,1]hex-2-il)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
- ((1*S*,2*R*)-1,2-Dimetil-ciclopentil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-metanona;
- 25 1-{2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-5-(2-hidroxi-propoxi)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
- 1-{2-[3-(4,5-Dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
- 30 fenilamida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-7-carboxílico;
- (2-hidroxi-1,1-dimeteil)-amida del ácido 2-[3-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-7-carboxílico;
- 35 2,2-Dimetil-1-[2-(3-metilsulfanil-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 1-{2-[3-(Metanosulfonil-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
- 1-{2-[3-(Metanosulfonil-5-pirrolidin-1-il-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
- 40 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 45 1-{2-[3-(1,7-Diaza-spiro[4,4]non-7-il)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona};
- 2,2-Dimetil-1-[2-[3-(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- {4-Metil-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-7-carbonil]-piperidin-1-il}-acetonitrilo;
- 50 2,2-Dimetil-3-metilsulfanil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 3-Metanosulfonil-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 3-Metanosulfonil-2,2-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
- 55 (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-7-carboxílico;
- 1-[2-(3-terc-Butilamino-fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona; y
- 60 1-(2-[3-[3-(2,3-Dihidroxi-propil)-3-metil-pirrolidin-1-il]-fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona.

7. Un compuesto de fórmula II' de acuerdo con la reivindicación 1:



en el que:

5 R¹ es alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, fenilo, bencilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o cicloalquil alquileo, sustituido opcionalmente por uno o más R^{1a};

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

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

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

15 cada R^{1d} es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, hidroxialquilo C1-6, amino, amido, ciano, o haloalquilo C1-6;

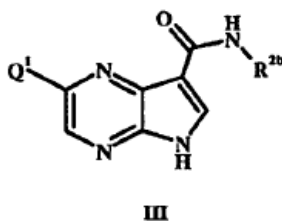
20 cada R^{1e} es independientemente H, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, -CN, haloalquilo C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

cada R^{1f} es independientemente H, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, alqueno C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

25 y Q¹ es como se ha definido en este documento;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



30 en el que R^{2b} es independientemente alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquil alquileo, sustituido opcionalmente por uno o más R^{2c};

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

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

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

cada R^{2f} es independientemente H, halógeno, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, haloalquilo C1-6;

45 cada R^{2g} es independientemente H, alquilo-C1-6, alcoxi-C1-6, haloalquilo C1-6, o fenilo;

y Q¹ es como se ha definido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

5 10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmune.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para utilizar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.

10