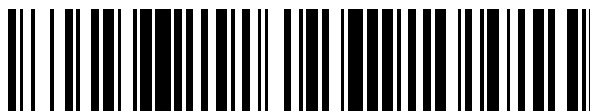


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 458**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2009 E 09756531 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2373653**

54 Título: **Pirrollopirazinil-ureas como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

05.12.2008 US 201008 P

21.09.2009 US 244174 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.06.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BAMBERG, JOE TIMOTHY;

HERMANN, JOHANNES CORNELIUS;

LEMOINE, REMY y

SOTH, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 464 458 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirrolopirazinil-ureas como inhibidores de quinasas

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

La WO2008119792 describe derivados de pirrolopirimidina útiles como inhibidores de kinasa JAK3.

- 10 La WO2009106443 describe derivados de pirrolopirazina útiles como inhibidores de kinasa JAK3.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

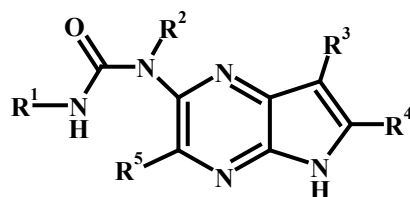
Los inhibidores de la JAK3 son agentes terapéuticos útiles como agentes inmunosupresores en trasplantes de órganos, trasplantes ajenos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes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

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

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

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

Esta solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I



I

en la que:

5

R^1 es alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior, heteroarilo o heteroaril-alquilo inferior, opcionalmente sustituidos por uno o más $R^{1'}$; $R^{1'}$ es halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, amino, $-C(=O)N(R^{1a})_2$, $-C(=O)O(R^{1a})$, $-C(=O)(R^{1a})$, $-S(=O)_2(R^{1a})$, oxo, ciano, sulfonamido, cicloalquilo o espirocicloalquilo; cada R^{1a} es H o R^{1b} ;

10

R^{1b} es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, alquilenos inferior, hidroxilo-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, espirocicloalquilo, espirocicloalquil-alquilo inferior, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior, espiroheterocicloalquilo o espiroheterocicloalquil-alquilo inferior, opcionalmente sustituidos por uno o más $R^{1b'}$;

15

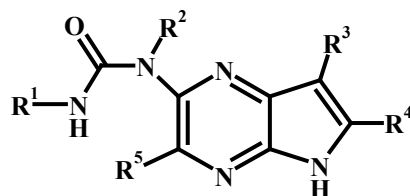
$R^{1b'}$ es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

R^2 es H o alquilo inferior; y

R^3 , R^4 y R^5 se eligen con independencia entre el grupo formado por H, alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior y haloalquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I



I

en la que:

25

R^1 es alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior o espirocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más $R^{1'}$;

$R^{1'}$ es halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, amino, $-C(=O)N(R^{1a})_2$, $-C(=O)O(R^{1a})$, $-C(=O)(R^{1a})$, $-S(=O)_2(R^{1a})$, oxo, ciano, sulfonamido, cicloalquilo o espirocicloalquilo; cada R^{1a} es H o R^{1b} ;

30

R^{1b} es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, alquilenos inferior, hidroxilo-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, espirocicloalquilo, espirocicloalquil-alquilo inferior, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior, espiroheterocicloalquilo o espiroheterocicloalquil-alquilo inferior, opcionalmente sustituidos por uno o más $R^{1b'}$;

$R^{1b'}$ es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

35

R^2 es H o alquilo inferior; y

R^3 , R^4 y R^5 se eligen con independencia entre el grupo formado por H, alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior y haloalquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

En una variante de la fórmula I, R^2 es H.

En una variante de la fórmula I, R^3 es H.

En una variante de la fórmula I, R^2 es H y R^3 es H.

45

En una variante de la fórmula I, R^4 es H.

En una variante de la fórmula I, R⁴ es H, R² es H y R³ es H.

En una variante de la fórmula I, R⁵ es H.

5 En una variante de la fórmula I, R⁵ es H, R⁴ es H, R² es H y R³ es H.

En una variante de la fórmula I, R¹ es cicloalquilo.

10 En una variante de la fórmula I, R¹ es cicloalquilo, R⁵ es H, R⁴ es H, R² es H y R³ es H.

En una variante de la fórmula I, R¹ es ciclohexilo.

15 En una variante de la fórmula I, R¹ es ciclohexilo, R⁵ es H, R⁴ es H, R² es H y R³ es H.

En una variante de la fórmula I, R¹ es alquilo inferior.

En una variante de la fórmula I, R¹ es metilo.

20 En una variante de la fórmula I, R¹ es alquilo inferior, R¹ es ciclohexilo, R⁵ es H, R⁴ es H, R² es H y R³ es H.

En una variante de la fórmula I, R¹ es metilo, R¹ es ciclohexilo, R⁵ es H, R⁴ es H, R² es H y R³ es H.

En una variante de la fórmula I, R² es H y R¹ es cicloalquilo.

25 En una variante de la fórmula I, R² es H, R³ es H y R¹ es cicloalquilo.

En una variante de la fórmula I, R⁴ es H, R² es H, R³ es H y R¹ es cicloalquilo.

30 En una variante de la fórmula I, R⁵ es H, R⁴ es H, R² es H, R³ es H y R¹ es cicloalquilo.

En una variante de la fórmula I, R¹ es cicloalquil-alquilo inferior.

En una variante de la fórmula I, R¹ es fenil-alquilo inferior.

35 En una variante de la fórmula I, R¹ es feniletilo.

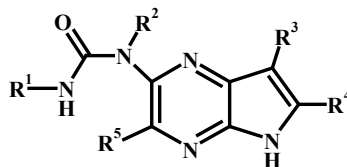
En una variante de la fórmula I, R⁵ es H, R⁴ es H, R² es H, R³ es H y R¹ es cicloalquil-alquilo inferior.

40 En una variante de la fórmula I, R⁵ es H, R⁴ es H, R² es H, R³ es H y R¹ es fenil-alquilo inferior.

En una variante de la fórmula I, R⁵ es H, R⁴ es H, R² es H, R³ es H y R¹ es feniletilo.

Esta solicitud proporciona un compuesto de la fórmula II

45



II

en la que:

R¹ es cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo inferior, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1'};

50 R^{1'} es halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, amino, C(=O)N(R^{1a})₂, -C(=O)O(R^{1a}), -C(=O)(R^{1a}), -S(=O)₂(R^{1a}), oxo, ciano, sulfonamido, cicloalquilo o espirocicloalquilo; cada R^{1a} es H o R^{1b};

R^{1b} es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, alquilenos inferior, hidroxilo-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, espirocicloalquilo, espirocicloalquil-alquilo inferior,

55 heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior, espiroheterocicloalquilo o espiroheterocicloalquil-alquilo inferior, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1b'};

R^{1b'} es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

R² es H o alquilo inferior; y

cada de R³, R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre el grupo formado por H, alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior y haloalquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una variante de la fórmula II, R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
En una variante de la fórmula II, R¹ es heterocicloalquilo.
En una variante de la fórmula II, R¹ es heterocicloalquilo, R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
- 10 En una variante de la fórmula II, R¹ es piperidina.
En una variante de la fórmula II, R¹ es piperidina, R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
En una variante de la fórmula II, R¹ es -S(=O)₂(R^{1a}).
- 15 En una variante de la fórmula II, R¹ es -S(=O)₂(R^{1a}), R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
En una variante de la fórmula II, R^{1a} es alquilo inferior.
- 20 En una variante de la fórmula II, R^{1a} es alquilo inferior, R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
En una variante de la fórmula II, R¹ es pirrolidina y R¹ es -S(=O)₂(R^{1a}).
En una variante de la fórmula II, R¹ es pirrolidina y R¹ es -S(=O)₂(R^{1a}), R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
- 25 En una variante de la fórmula II, R¹ es heterocicloalquil-alquilo inferior.
En una variante de la fórmula II, R¹ es heterocicloalquil-alquilo inferior, R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
- 30 En una variante de la fórmula II, R¹ es pirrolidinil-metileno y R¹ es -S(=O)₂(R^{1a}).
En una variante de la fórmula II, R¹ es pirrolidinil-metileno y R¹ es -S(=O)₂(R^{1a}), R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
- La solicitud proporciona un compuesto elegido entre el grupo formado por:
- 35 1-ciclohexil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-fenil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-ciclopentil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-cicloheptil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-bencil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 40 1-ciclohexilmetil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(2-cloro-fenil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((R)-1-fenil-etil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-fenil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 45 1-((S)-1-fenil-etil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-o-tolil-urea;
1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea;
1-etil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-tert-butil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 50 1-isopropil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-acetato de etilo;
N-metil-2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-acetamida;
(S)-3-metil-2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-butirato de metilo;
(S)-3,N-dimetil-2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-butiramida;
- 55 1-((3S,4S)-3-metil-tetrahidro-piran-4-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-((1S,2R)-2,5,5-trimetil-ciclohexil)-urea;
1-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(3,3-dimetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(3-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 60 1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-espiro[2,5]oct-5-il-urea;
3-ciclohexil-1-metil-1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(2,2-dimetil-ciclopentil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 65 1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-urea;

- 1-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 1-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((1R,3R)-3-amino-ciclopentil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 5 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(3,3,3-trifluor-propionil)-piperidin-3-il]-urea;
 1-((R)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de etilo;
 1-(1-propionil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-isobutilil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 10 1-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-ciclohexil-3-(6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-ciclohexil-3-(7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-etanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 15 1-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 (S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
 1-((3S,5S)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-ciclopropanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 20 1-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((5R,6S)-6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((5S,6R)-6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-piridin-2-ilmetil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-piridin-3-ilmetil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 25 1-(2-piridin-2-il-etil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(2-piridin-3-il-etil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(2-isopropil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((1S,2R)-2-metil-cicloheptil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 30 1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 (R)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
 1-((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 35 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(1-trifluormetanosulfonil-piperidin-3-il)-urea;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-urea;
 1-(2-etil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-acetil-3-metil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-metanosulfonil-3-metil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 40 3-metil-4-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 1-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-metanosulfonil-azepan-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo;
 45 1-(1-acetil-azepan-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-acetil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[1-(butano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 50 1-((R)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(R)-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 4-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 1-(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 55 1-(1-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-ciclopropilmetanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((1S,3S)-3-hidroximetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((S)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 60 1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclohexil-urea;
 1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 65 1-[1-(propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;

- 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(3S,5S)-5-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(3S,5S)-5-metil-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 5 1-[(R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(R)-1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-((R)-1-trifluormetanosulfonil-pirrolidin-3-il)-urea;
 1-(1-metanosulfonil-piperidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 10 1-[2-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 2-{2-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
 4-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo;
 1-(1-metanosulfonil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 15 3-{2-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 1-(1-acetil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[1-(3-metil-butano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-urea;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[(R)-1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-urea;
 20 1-((3R,5R)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(S)-1-(2,2-dimetil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(S)-1-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-metanosulfonil-5-metil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 4-metil-5-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo;
 25 1-(1-acetil-piperidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 2-{[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 1-[2-(1-acetil-piperidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 2-{2-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 1-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 30 1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-((1S,3S)-3-metoximetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-acetil-5-metil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[2-(1-acetil-piperidin-3-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 35 4-{[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 2-{[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[(S)-1-(1-trifluormetil-ciclopropilmetanosulfonil)-piperidin-3-il]-urea;
 1-ciclohexil-3-(7-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[(S)-1-(3-metil-oxetan-3-ilmetanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 40 1-(1-acetil-piperidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[2-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 45 1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 4-{2-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 1-(1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 3-{[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
 50 1-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-2-ilmetil]-urea;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-ilmetil]-urea;
 55 dimetilamida del ácido(1S,3S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclohexanocarboxílico;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilmetil]-urea;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-etil]-urea;
 3-{[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidin-2-il]-etil]-urea;
 60 metilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclopentanocarboxílico; y
 etilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclopentanocarboxílico.

La solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de la JAK3 que consiste en administrar el compuesto de la fórmula I o el compuesto de la fórmula II, en el que el compuesto posee un valor IC₅₀ de 50 micromolar o inferior en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.

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

- 5 En una variante del método anterior, el compuesto posee un valor IC₅₀ de 10 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.

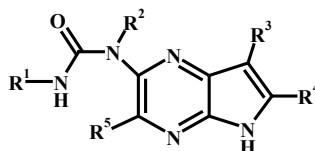
Esta solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula I o el compuesto de la fórmula II, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 10 Esta solicitud proporciona la composición farmacéutica anterior, que contiene además un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresivo, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

- 15 Esta solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I o del compuesto de la fórmula II para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio.

Esta solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I o del compuesto de la fórmula II para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno autoinmune.

- 20 Esta solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I'



I'

en la que:

- 25 R¹ es cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior, heteroarilo, o heteroaril-alquilo inferior, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1'};

R^{1'} es halógeno, alquilo inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, amino, amido, oxo, ciano, sulfonamido o cicloalquilo; y

R² es H o alquilo inferior;

- 30 cada uno de R³, R⁴ y R⁵ se elige con independencia entre el grupo formado por H, alquilo inferior, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior y haloalquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R² es H.

- 35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R³ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R² es H y R³ es H.

- 40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R⁴ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es H y R⁴ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R³ es H y R⁴ es H.

- 45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R² es H, R³ es H y R⁴ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R⁵ es H.

- 50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R² es H y R⁵ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R³ es H y R⁵ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R⁴ es H y R⁵ es H.

- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R² es H, R³ es H y R⁵ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R² es H, R⁴ es H y R⁵ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.

5 En ciertas variantes de una cualquiera de las anteriores formas de ejecución, R¹ es cicloalquilo.

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

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

10

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es H.

15 En una variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es cicloalquil-alquilo inferior.

En una variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es fenil-alquilo inferior.

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

20

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I', R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.

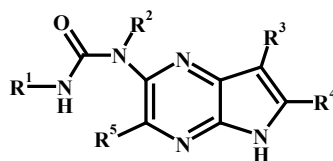
En una variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es cicloalquil-alquilo inferior.

25 En una variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es fenil-alquilo inferior.

En una variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es fenil-etilo.

Esta solicitud proporciona un compuesto de la fórmula II'

30



II'

en la que:

R¹ es alquilo inferior o fenilo, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1'}; R^{1'} es halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, amino, amido, oxo, ciano, sulfonamido o cicloalquilo; y

35 R² es H o alquilo inferior;

cada uno de R³, R⁴ y R⁵ se elige con independencia entre el grupo formado por H, alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior y haloalquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R² es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R³ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R² es H y R³ es H.

45

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R⁴ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R² es H y R⁴ es H.

50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R³ es H y R⁴ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R² es H, R³ es H y R⁴ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R⁵ es H.

55

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R² es H y R⁵ es H.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R³ es H y R⁵ es H.

- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R⁴ es H y R⁵ es H.
- 5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R² es H, R³ es H y R⁵ es H.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
- 10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II', R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
- En ciertas variantes de una cualquiera de las anteriores formas de ejecución, R¹ es fenilo o alquilo inferior.
- En una variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es fenilo y R^{1'} es halógeno.
- 15 En una variante de la forma de ejecución anterior, R¹ es fenilo y R^{1'} es haloalquilo inferior.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.
- 20 En una variante del método anterior, el método anterior consiste además en administrar un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresivo, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.
- 25 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.
- 30 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir un trastorno proliferativo de las células T, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.
- 35 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir un trastorno proliferativo de las células T, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I, en la que R es R².
- 40 En una variante del método anterior, el trastorno proliferativo es el cáncer.
- 45 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo de células B, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.
- 50 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un trastorno inmune, incluidos el lupus, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la psoriasis, la diabetes de tipo I, las complicaciones de los trasplantes de órganos, el trasplante ajeno, la diabetes, el cáncer, el asma, la dermatitis atópica, los trastornos autoinmunes de tiroides, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Alzheimer y la leucemia, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.
- 55 En otro aspecto, la solicitud proporciona un método para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, el rechazo agudo de injerto ajeno de la misma especie o de otra especie y el rechazo crónico de injerto ajeno de la misma especie o de otra especie, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.
- 60 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de la JAK3 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.
- 65 En una variante del método anterior, el compuesto posee un valor IC₅₀ de 50 micromolar o inferior en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.
- En una variante del método anterior, el compuesto posee un valor IC₅₀ de 100 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.

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

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

10 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un trastorno inmune que consiste en coadministrar a un paciente que lo necesite un compuesto inmunosupresor en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.

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

20 En una variante, la composición farmacéutica anterior contiene además un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresivo, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

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

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

35 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.

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

45 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II', en la que R es R^1 .

50 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir un trastorno proliferativo de las células T, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.

55 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir un trastorno proliferativo de las células T, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II', en la que R es R^2 .

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

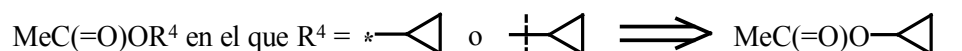
60 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo de células B, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.

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

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

- En un aspecto, la solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de la JAK3 que consiste en administrar el compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II', en el que el compuesto posee un valor IC₅₀ de 50 micromolar o inferior en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.
- 5 En una variante del método anterior, el compuesto posee un valor IC₅₀ de 100 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.
- 10 En una variante del método anterior, el compuesto posee un valor IC₅₀ de 10 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la JAK3.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite un compuesto antiinflamatorio en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.
- 15 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar un trastorno inmune que consiste en coadministrar a un paciente que lo necesite un compuesto inmunosupresor en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II'.
- 20 Esta solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula I' o el compuesto de la fórmula II', mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- En una variante, la composición farmacéutica anterior contiene además un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresivo, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.
- 25 En un aspecto, esta solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II', para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio.
- 30 En un aspecto, esta solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I' o del compuesto de la fórmula II', para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno autoinmune.
- Los artículos "un" o "una" referidos a una entidad se emplean aquí para indicar una o más entidades; por ejemplo, un compuesto indica uno o más compuestos, pero por lo menos un compuesto. Por tanto los términos "uno" (o "una"), "uno o más" y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.
- 35 La expresión "tiene el significado definido anteriormente" indica la definición más amplia de cada grupo que se indica en el resumen de la invención o en la reivindicación más amplia. En todas las formas de ejecución que se presentan a continuación, los sustituyentes que pueden estar presentes y no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia indicada en el resumen de la invención.
- 40 Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitoria, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "comprender" deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases "tienen por lo menos" o "incluyen por lo menos". Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término "comprender" significa que el proceso incluye por lo menos los pasos mencionados, pero puede incluir otros pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término "comprender" significa que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede incluir también otras características o componentes adicionales.
- 45 50 Tal como se emplea aquí, a menos que se indique explícitamente otra cosa, la conjunción "o" se emplea en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "el uno o el otro".
- El término "con independencia" se emplea aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier caso, con independencia de la presencia o la ausencia de otra variable que tenga el mismo significado o un significado distinto dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto, en el que R" aparece dos veces y se define como "con independencia carbono o nitrógeno", los dos R" pueden ser carbonos, los dos R" pueden ser nitrógenos, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.
- 55 Si cualquier variable (p.ej. R, R' o Q) aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que represente y describa a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.
- 60

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



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

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

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

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

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

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

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

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

60

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

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

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

Tal como se emplea aquí, el término “alquileo” indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., (CH₂)_n) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p. ej., -CHMe- o -CH₂CH(i-Pr)CH₂-), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileo no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, “alcoxi inferior” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es “alquilo inferior” ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, “alcoxi C₁₋₁₀” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es alquilo C₁₋₁₀.

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

Tal como se emplea aquí, el término “cicloalquilo” indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Tal como se emplea aquí, “cicloalquilo C₃₋₇” indica un cicloalquilo formado por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término “espirocicloalquilo” indica un resto cicloalquilo, ya descrito antes, en el que uno de los átomos de carbono del anillo cicloalquilo es un átomo de carbono que pertenece también a un segundo anillo cicloalquilo, el segundo anillo es con preferencia un ciclopropilo. El espirocicloalquilo es con preferencia el espiro[2,5]octilo.

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

Tal como se emplea aquí, el término “heteroarilo” o “heteroaromático” indica un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en un anillo aromático. Los expertos en la materia ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menos acusado que sus homólogos formados exclusivamente por átomos de carbono. Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita tener solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolínilo, tiadiazolilo y oxadiazolinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo y bencisotiazolilo. Los restos

bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los anillos; sin embargo, el punto de unión se situará en el anillo que contenga un heteroátomo.

- 5 Tal como se emplea aquí, el término “heterocicloalquilo”, “heterociclilo” o “heterociclo” indica un resto cíclico saturado monovalente, que consta de uno o más anillo, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidino, piperolidino, hexahidroazepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, azepano, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolino, piperazino, piperidino, tetrahidropirano, tiomorfolino, quinuclidino e imidazolino.
- 10
- 15 La frase “rechazo de órgano” incluye el rechazo de injerto ajeno de la misma especie (allograft) o de otra especie (xenograft) y el rechazo crónico de injerto ajeno de la misma especie o de otra especie cuando se asimilan trasplantes vascularizado y/o no vascularizados (p.ej. de médula ósea, de células de islotes del páncreas). Las abreviaturas más empleadas incluyen: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabencilo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabencilo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabencilo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabencilo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-dodiclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-cloro-succinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpiperidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (RT o t.amb.), 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), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (J. Rigaudy y D.P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

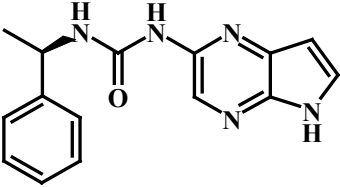
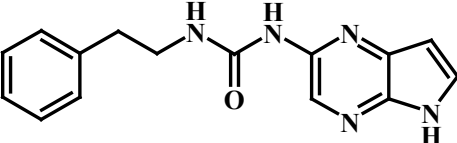
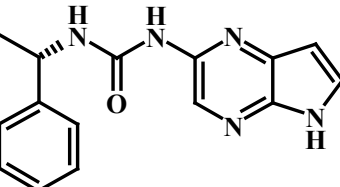
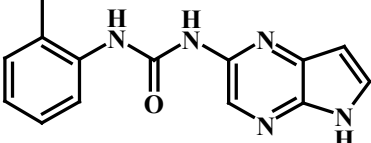
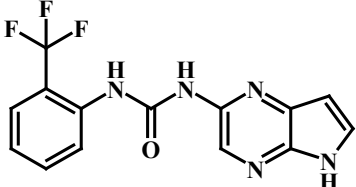
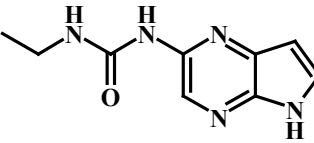
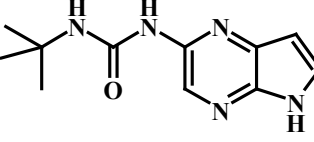
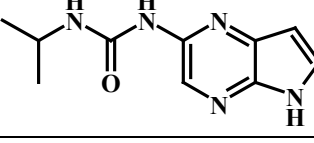
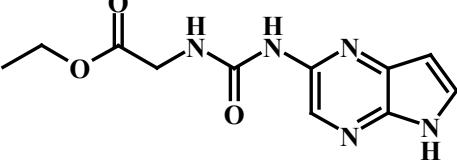
Compuestos y obtención

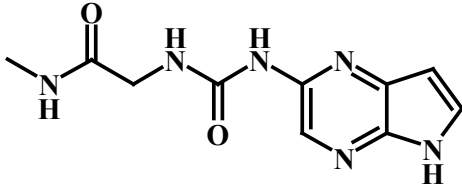
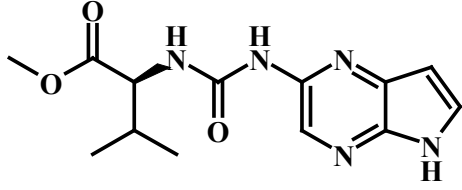
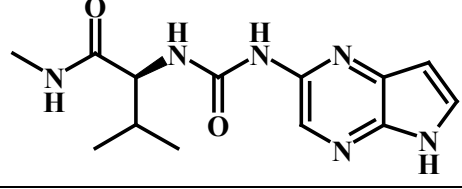
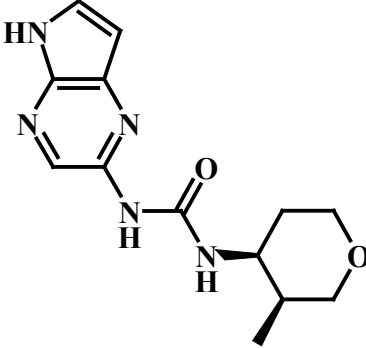
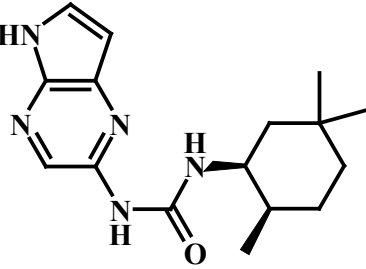
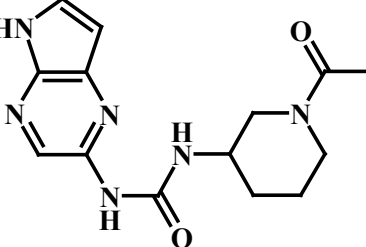
- 45 En la siguiente tabla se recogen ejemplos de compuestos representativos contemplados por la presente invención y abarcados por el alcance de la invención. Estos ejemplos y las obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deberán considerarse como una limitación del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.
- 50 En general, en esta solicitud se emplea la nomenclatura basada en el programa AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma, entonces deberá darse prioridad a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, p.ej. con líneas de trazo continuo o discontinuo, entonces la estructura o porción de la estructura deberá interpretarse que abarca a todos los estereoisómeros de la misma.
- 55

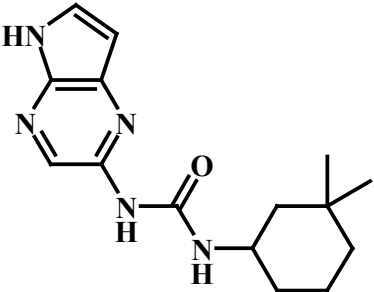
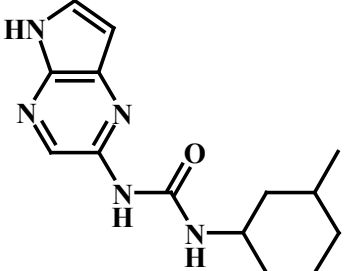
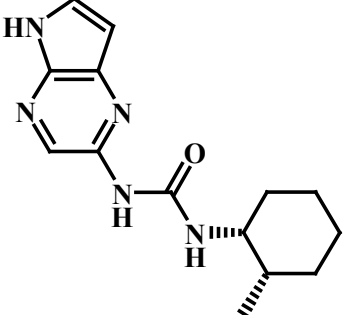
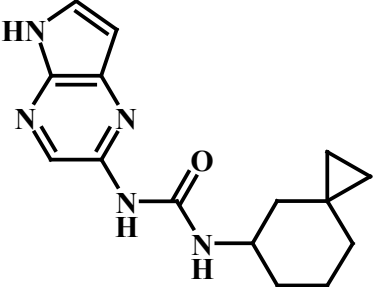
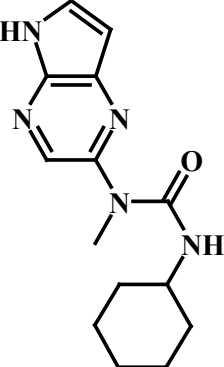
En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de la fórmula I.

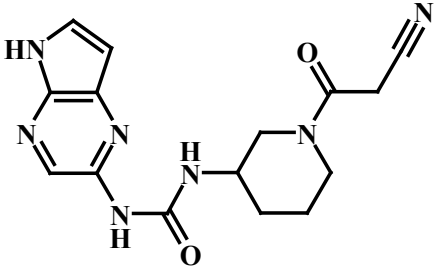
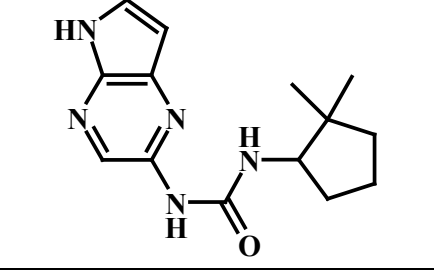
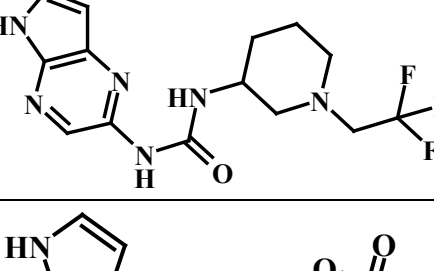
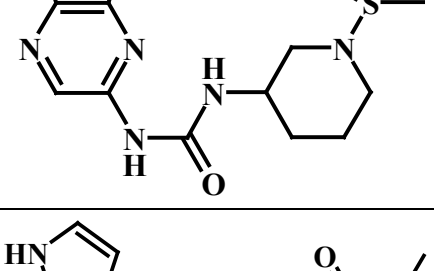
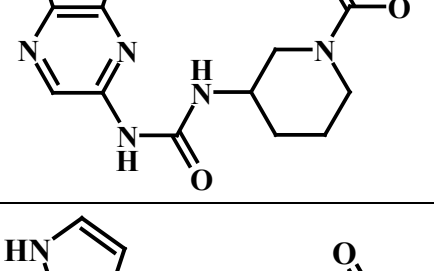
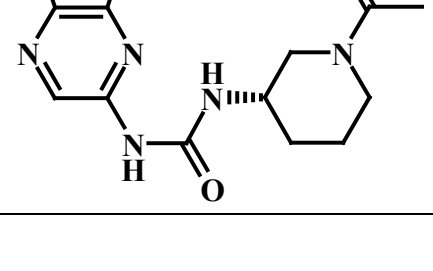
Tabla I

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-1	1-ciclohexil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		260
I-2	1-fenil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		254
I-3	1-ciclopentil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		246
I-4	1-cicloheptil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		274
I-5	1-bencil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		282
I-6	1-ciclohexilmetil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		274
I-7	1-((1S,2R)-2-metil- ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		274
I-8	1-(2-cloro-fenil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		288

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-9	1-((R)-1-fenil-etil)-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		282
I-10	1-fenil-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		282
I-11	1-((S)-1-fenil-etil)-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		282
I-12	1-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-3-o-tolil-urea		268
I-13	1-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea		322
I-14	1-etil-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		206
I-15	1-tert-butil-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		234
I-16	1-isopropil-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		220
I-17	[3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-acetato de etilo		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-18	N-metil-2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-acetamida		
I-19	(S)-3-metil-2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-butirato de metilo		
I-20	(S)-3,N-dimetil-2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-butiramida		
I-21	1-((3S,4S)-3-metil-tetrahidro-piran-4-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-22	1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-((1S,2R)-2,5,5-trimetil-ciclohexil)-urea		
I-23	1-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-24	1-(3,3-dimetil-ciclohexil)- 3-(5H-pirrol[2,3- b]pirazin-2-il)-urea		
I-25	1-(3-metil-ciclohexil)-3- (5H-pirrol[2,3-b]pirazin- 2-il)-urea		
I-26	1-((1R,2S)-2-metil- ciclohexil)-3-(5H-pi- rrol[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-27	1-(5H-pirrol[2,3-b]- pirazin-2-il)-3-espiro- [2,5]oct-5-il-urea		
I-28	3-ciclohexil-1-metil-1- (5H-pirrol[2,3-b]pirazin- 2-il)-urea		

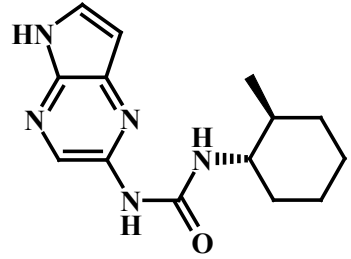
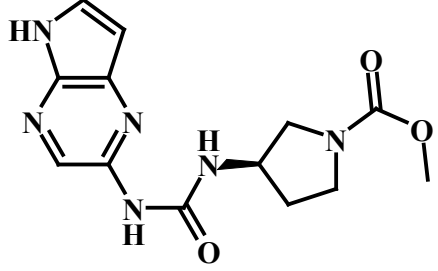
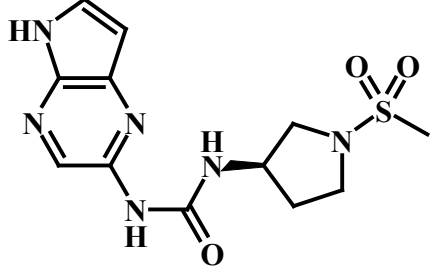
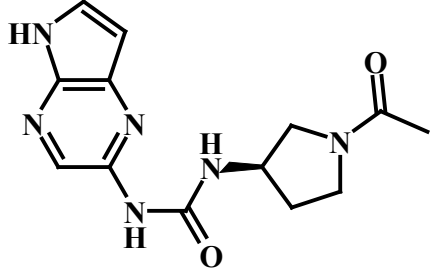
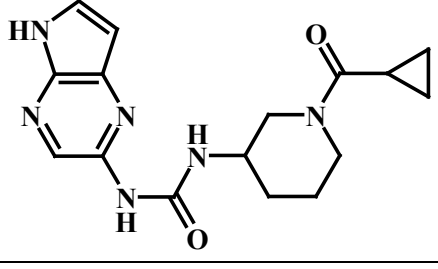
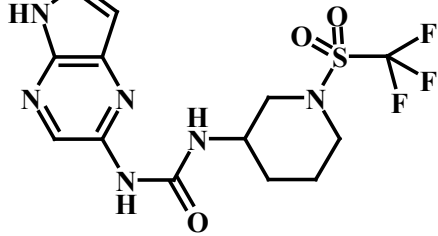
COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-29	1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-30	1-(2,2-dimetil-ciclo-pentil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-31	1-(5H-pirrolo[2,3-b]-pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-urea		
I-32	1-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-33	3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo		
I-34	1-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-35	1-((1R,3R)-3-amino-ciclopentil)-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-36	1-(5H-pirroló[2,3-b]-pirazin-2-il)-3-[1-(3,3,3-trifluor-propionil)-piperidin-3-il]-urea		
I-37	1-((R)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-38	3-[3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de etilo		
I-39	1-(1-propionil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-40	1-(1-isobutiril-piperidin-3-il)-3-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

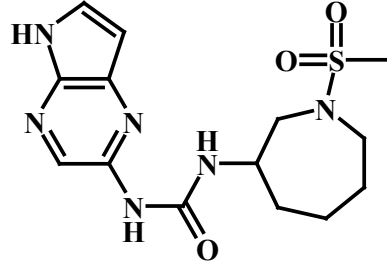
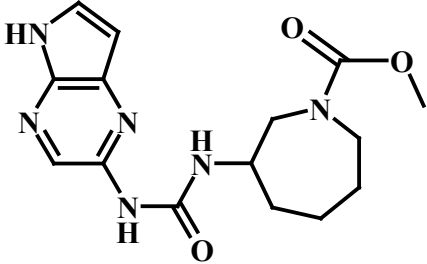
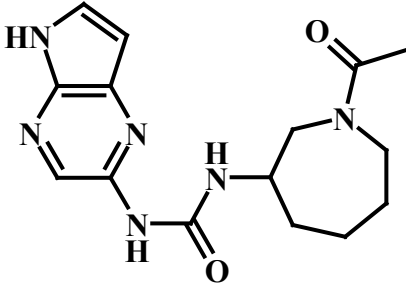
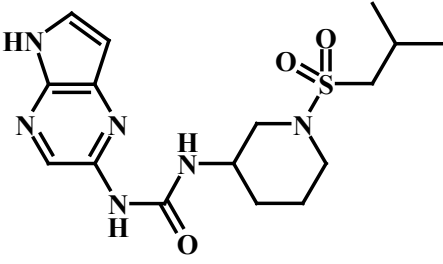
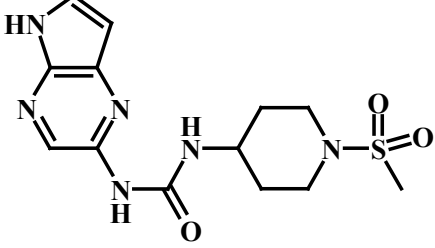
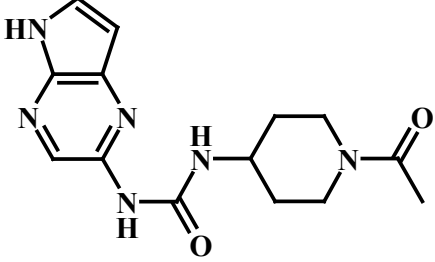
COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-41	1-[1-(3-metil-butiril)- piperidin-3-il]-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-42	1-ciclohexil-3-(6-metil- 5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2- il)-urea		
I-43	1-ciclohexil-3-(7-metil- 5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2- il)-urea		
I-44	1-(1-etanosulfonil- piperidin-3-il)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-45	1-[1-(propano-2-sulfonil)- piperidin-3-il]-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-46	1-((S)-1-acetil-pirrolidin- 3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3- b]pirazin-2-il)-urea		

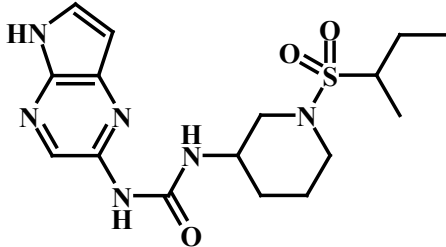
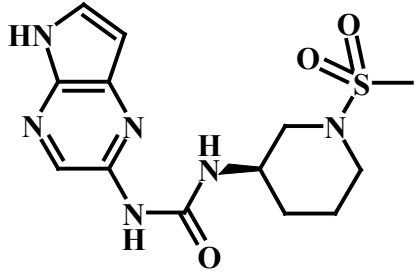
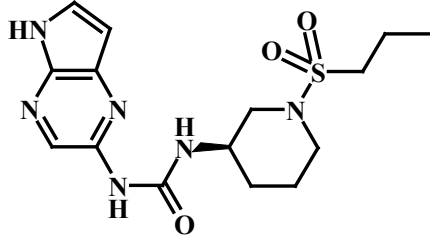
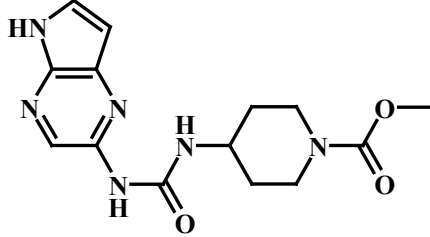
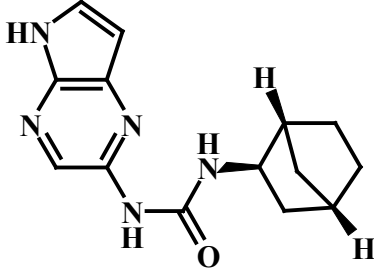
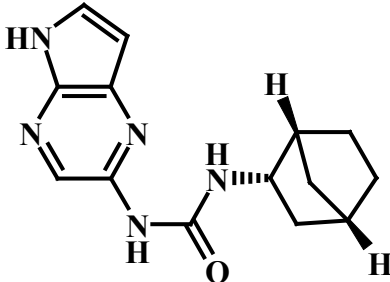
COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-47	1-((S)-1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-48	(S)-3-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo		
I-49	1-((3S,5S)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-50	1-(1-ciclopropano-sulfonyl-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-51	1-[1-(propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-52	1-((5R,6S)-6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

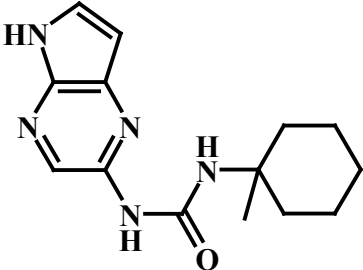
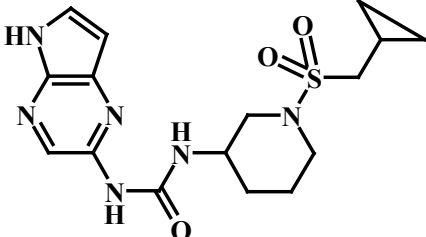
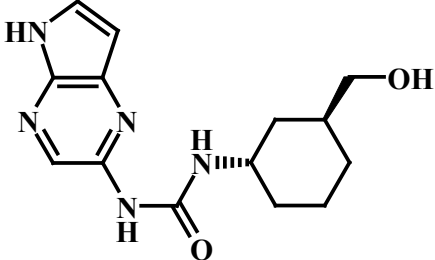
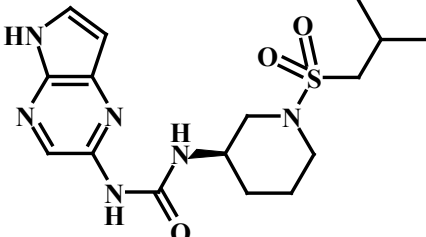
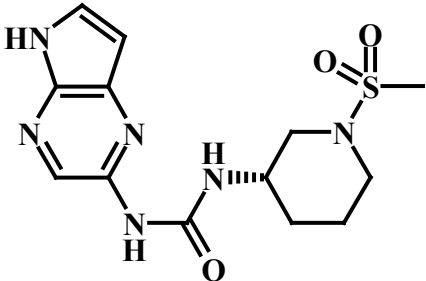
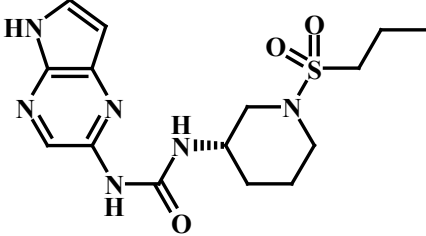
COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-53	1-((5S,6R)-6-metil- espiro[2,5]oct-5-il)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-54	1-piridin-2-ilmetil-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-55	1-piridin-3-ilmetil-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-56	1-(2-piridin-2-il-etil)-3- (5H-pirrolo[2,3-b]pirazin- 2-il)-urea		
I-57	1-(2-piridin-3-il-etil)-3- (5H-pirrolo[2,3-b]pirazin- 2-il)-urea		
I-58	1-(2-isopropil-ciclohexil)- 3-(5H-pirrolo[2,3- b]pirazin-2-il)-urea		
I-59	1-((1S,2R)-2-metil- cicloheptil)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-60	1-((1R,2R)-2-metil- ciclohexil)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		

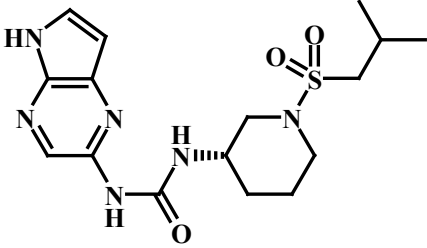
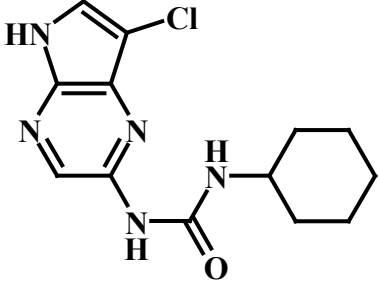
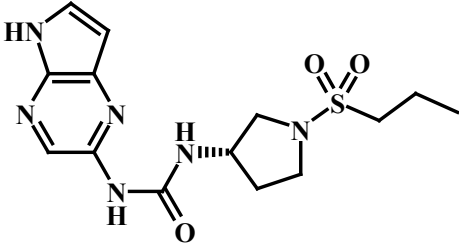
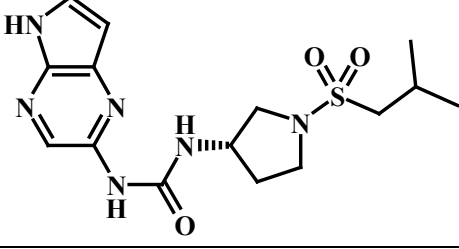
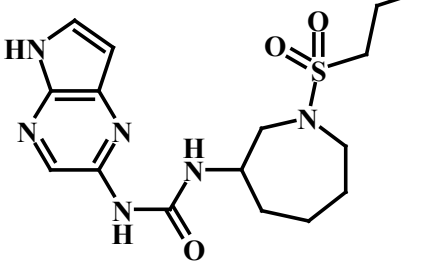
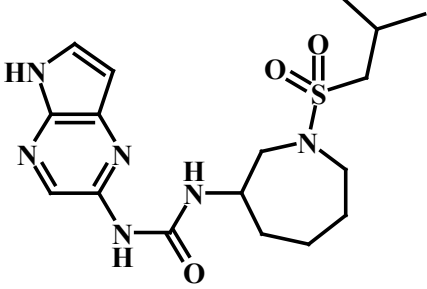
COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-61	1-((1S,2S)-2-metil- ciclohexil)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-62	(R)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3- b]pirazin-2-il)-ureido]- pirrolidina-1-carboxilato de metilo		
I-63	1-((R)-1-metanosulfonil- pirrolidin-3-il)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-64	1-((R)-1-acetil-pirrolidin- 3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3- b]pirazin-2-il)-urea		
I-65	1-(1-ciclopropano- carbonil-piperidin-3-il)-3- (5H-pirrolo[2,3-b]pirazin- 2-il)-urea		
I-66	1-(5H-pirrolo[2,3-b]- pirazin-2-il)-3-(1-tri- fluormetanosulfonil- piperidin-3-il)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-67	1-(5H-pirrolo[2,3-b]- pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2- trifluor-etanosulfonyl)- piperidin-3-il]-urea		
I-68	1-(2-etil-ciclohexil)-3- (5H-pirrolo[2,3-b]pirazin- 2-il)-urea		
I-69	1-(1-acetil-3-metil- piperidin-4-il)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-70	1-(1-metanosulfonyl-3- metil-piperidin-4-il)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-71	3-metil-4-[3-(5H-pi- rrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- ureido]-piperidina-1- carboxilato de metilo		
I-72	1-(1-metanosulfonyl- pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-73	1-[1-(2-ciclopropil-acetil)- piperidin-3-il]-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		

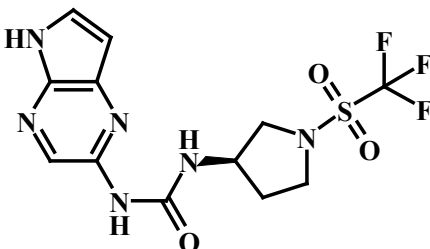
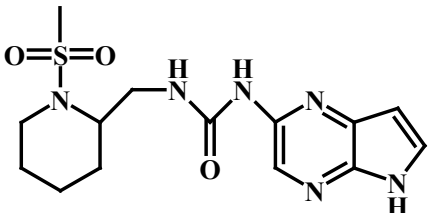
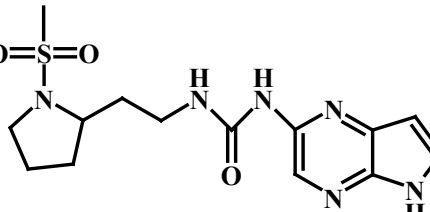
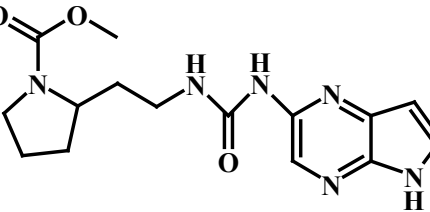
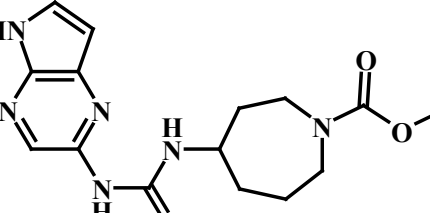
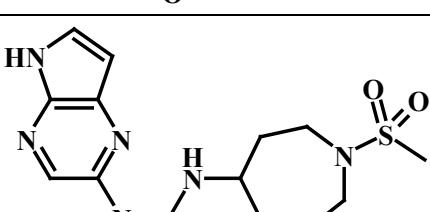
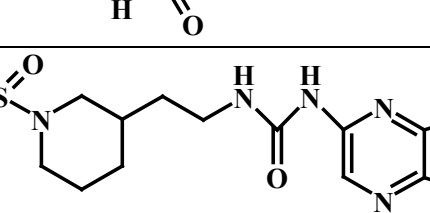
COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-74	1-(1-metanosulfonyl-azepan-3-yl)-3-(5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-urea		
I-75	3-[3-(5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-ureido]-azepano-1-carboxylate de metilo		
I-76	1-(1-acetil-azepan-3-yl)-3-(5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-urea		
I-77	1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-yl]-3-(5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-urea		
I-78	1-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-yl)-3-(5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-urea		
I-79	1-(1-acetil-piperidin-4-yl)-3-(5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-80	1-[1-(butano-2-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-81	1-((R)-1-metanosulfonyl-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-82	1-[(R)-1-(propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-83	4-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo		
I-84	1-(1R,2R,4S)-bici-clo[2.2.1]hept-2-il-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-85	1-(1R,2S,4S)-bici-clo[2.2.1]hept-2-il-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

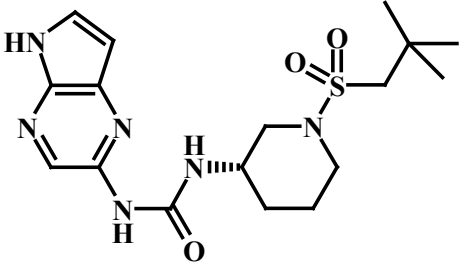
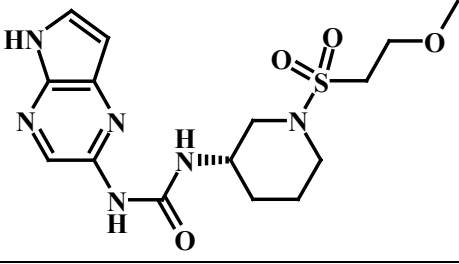
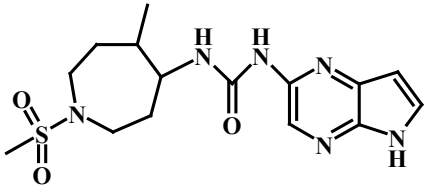
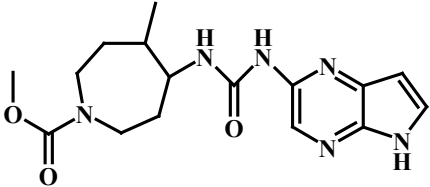
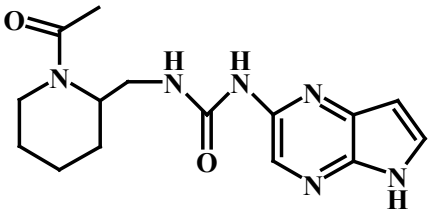
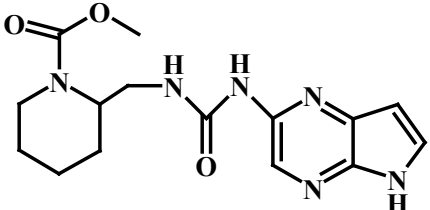
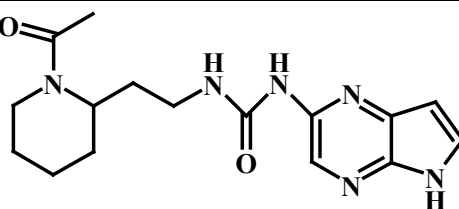
COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-86	1-(1-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-87	1-(1-ciclopropilmetanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-88	1-((1S,3S)-3-hidroximetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-89	1-[(R)-1-(2-metilpropano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-90	1-((S)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-91	1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-92	1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-93	1-(7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclohexil-urea		
I-94	1-[(S)-1-(propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-95	1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-96	1-[1-(propano-1-sulfonyl)-azepan-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-97	1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-azepan-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-98	1-[(3S,5S)-5-metil-1-(propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-99	1-[(3S,5S)-5-metil-1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-100	1-((R)-1-etanosulfonyl-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-101	1-((R)-1-(propano-2-sulfonyl)-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-102	1-((R)-1-(propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-103	1-((R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-104	1-(5H-pirrol[2,3-b]- pirazin-2-il)-3-((R)-1- trifluormetanosulfonyl- pirrolidin-3-il)-urea		
I-105	1-(1-metanosulfonyl- piperidin-2-ilmetil)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-106	1-[2-(1-metanosulfonyl- pirrolidin-2-il)-etil]-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-107	2-[2-[3-(5H-pirrolo[2,3- b]pirazin-2-il)-ureido]- etil]-pirrolidina-1- carboxilato de metilo		
I-108	4-[3-(5H-pirrolo[2,3- b]pirazin-2-il)-ureido]- azepano-1-carboxilato de metilo		
I-109	1-(1-metanosulfonyl- azepan-4-il)-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		
I-110	1-[2-(1-metanosulfonyl- piperidin-3-il)-etil]-3-(5H- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)- urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-111	3-{2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo		
I-112	1-(1-acetil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-113	1-[1-(3-metil-butano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-114	1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-urea		
I-115	1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[(R)-1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-urea		
I-116	1-((3R,5R)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

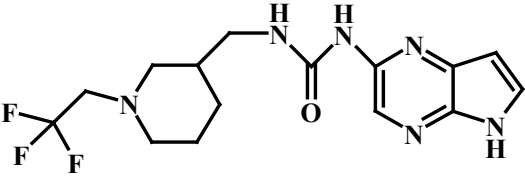
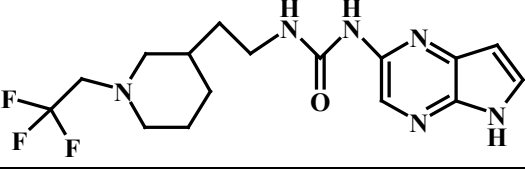
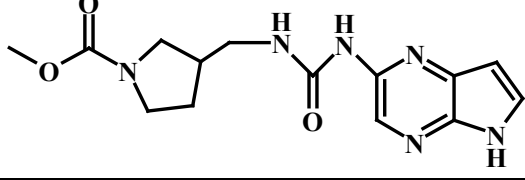
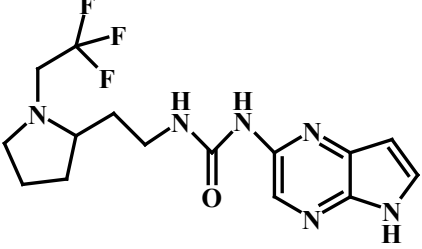
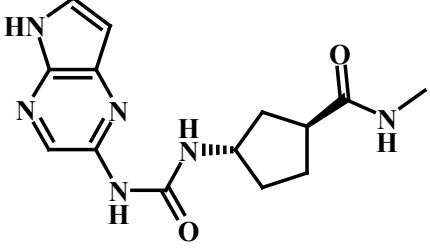
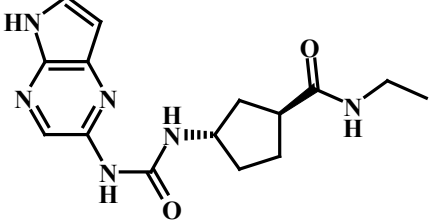
COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-117	1-[(S)-1-(2,2-dimetilpropano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-118	1-[(S)-1-(2-metoxietanosulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-119	1-(1-metanosulfonyl-5-metil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-120	4-metil-5-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo		
I-121	1-(1-acetilpiperidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-122	2-[[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]metil]-piperidina-1-carboxilato de metilo		
I-123	1-[2-(1-acetilpiperidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-124	2-{2-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo		
I-125	1-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-126	1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-127	1-((1S,3S)-3-metoximetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-128	1-(1-acetil-5-metil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-129	1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-130	1-[2-(1-acetil-piperidin-3-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-131	4-[[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil]-piperidina-1-carboxilato de metilo		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-132	2-[[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo		
I-133	1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[(S)-1-(1-trifluorometil-ciclopropilmetanosulfonyl)-piperidin-3-il]-urea		
I-134	1-ciclohexil-3-(7-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-135	1-[(S)-1-(3-metil-oxetan-3-ilmetanosulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-136	1-(1-acetil-piperidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-137	1-(1-metanosulfonyl-piperidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-138	1-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-139	1-[2-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-140	1-[1-(propano-1-sulfonyl-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-141	1-[2-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-142	4-{2-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo		
I-143	1-(1-etanosulfonyl-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-144	1-[1-(propano-2-sulfonyl-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-145	3-[[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil]-piperidina-1-carboxilato de metilo		
I-146	1-(1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-147	1-(1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-148	1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea		
I-149	1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-2-ilmetil]-urea		
I-150	1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-ilmetil]-urea		
I-151	dimetilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclohexanocarboxílico		

COM- PUESTO	NOMBRE SISTEMÁTICO	ESTRUCTURA	DATOS DE EM (M+1)
I-152	1-(5H-pirrolo[2,3-b]-pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilmetil]-urea		
I-153	1-(5H-pirrolo[2,3-b]-pirazin-2-il)-3-{2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-etil}-urea		
I-154	3-{[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]metil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo		
I-155	1-(5H-pirrolo[2,3-b]-pirazin-2-il)-3-{2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-2-il]-etil}-urea		
I-156	metilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclopentanocarboxílico		
I-157	etilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclopentanocarboxílico		

Dosificación y administración

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

5

10

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden integrarse a una forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden

contener los ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosis diarias que se pretende administrar. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, 5 formulaciones de liberación prolongada o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contiene del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término “preparación” o “forma de dosificación” puede incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia sabrá apreciar que un 10 ingrediente activo puede formar parte de diferentes preparaciones en función del órgano o tejido que son objeto del tratamiento, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.

El término “excipiente” empleado en esta descripción significa un compuesto que es útil para fabricar la composición farmacéutica, es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en otros sentidos e incluye 15 tanto los excipientes aceptables para uso veterinario como los de uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos, pero en general se administrarán mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, que se elegirán teniendo en cuenta la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica, no molesta en sentido biológico ni en ningún otro sentido, y que incluye que es aceptable 20 para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable” de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una 25 propiedad farmacocinética deseable en el ingrediente activo, que está ausente de la forma no sal y puede afectar de modo positivo la farmacodinámica del ingrediente activo en lo que respecta a su actividad terapéutica en el organismo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, 30 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-hidroxibenzol)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1- 35 carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o 40 se coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (obleas huecas), supositorios y 45 gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: 50 carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además del principio activo, las preparaciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también idóneas para la administración oral e incluyen preparaciones en forma 55 líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Se incluyen también las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los 60 colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos.

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

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

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

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

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

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

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

Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, Mack Publishing Company,

19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

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

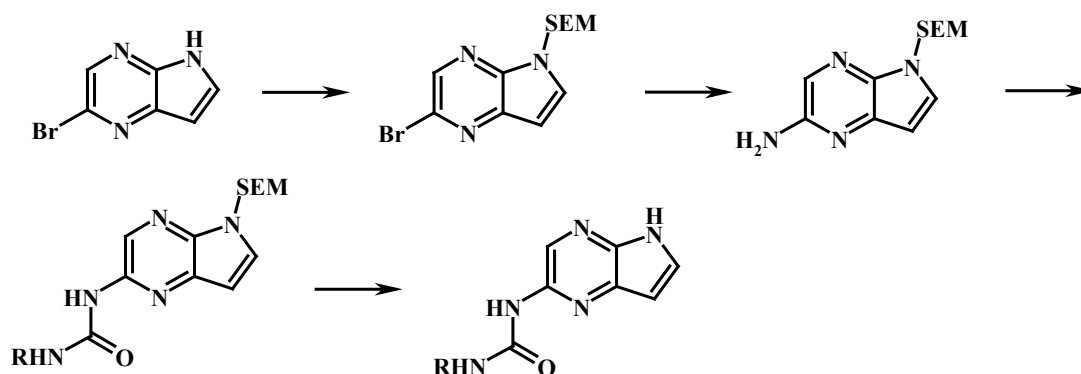
10 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función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

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

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

40 Ejemplos

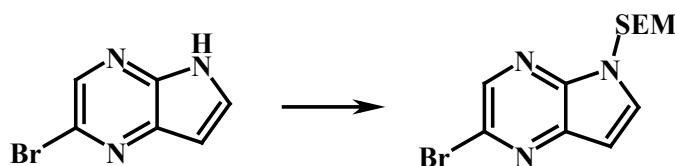
Esquema 1



45 Ejemplo 1

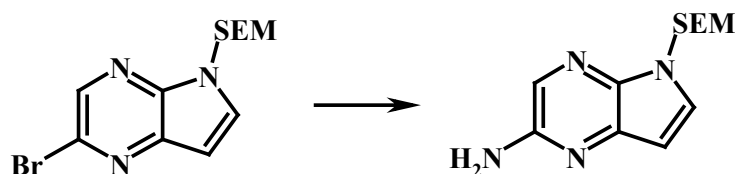
Ejemplo representativo de la síntesis de los compuestos de la tabla I.

Paso 1.



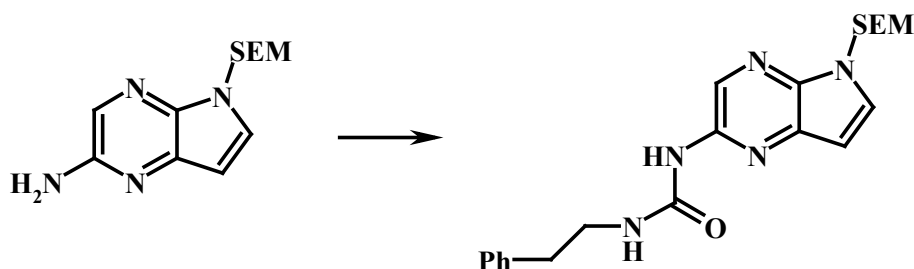
Se lava el hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,800 g, 20 mmoles) con hexano, se recoge con 30 ml de N,N-dimetilformamida y se enfría a 0-5°C. Se le añade la 2-bromo-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (3,0 g, 15 mmoles) y después el SEMCI (3,5 ml, 20 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se concentra. Por cromatografía de columna se obtienen 3,25 g (65%) de la 2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina.

Paso 2.



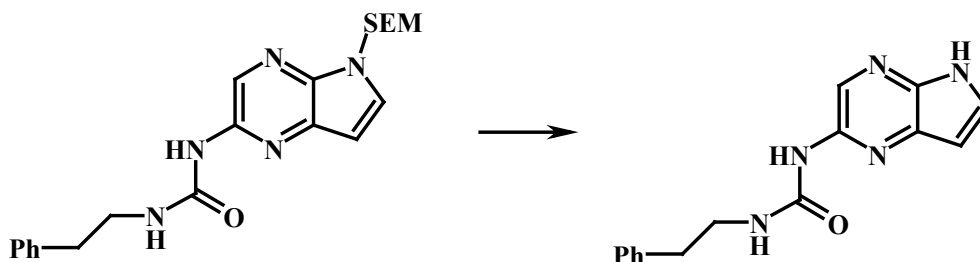
Se purga con nitrógeno una mezcla de 2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (3,25 g, 10 mmoles), t-butoxido sódico (0,600 g, 6,25 mmoles) y BINAP (0,170 g, 0,27 mmoles) en 120 ml de tolueno durante aprox. 20 min. Se añaden el Pd₂(dba)₃ (0,080 g, 0,077 mmoles) y la benzofenona-imina (2,16 ml, 12,9 mmoles) y se agita la mezcla a 130°C durante 12 h. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra. Se disuelve el residuo resultante en 50 ml de metanol. Se añaden el acetato sódico (4,93 g, 36 mmoles) y el clorhidrato de la hidroxilamina (2,09 g, 30 mmoles), se agita la mezcla durante 45 min. y se concentra. Se reparte el residuo resultante entre una solución 0,1 M de NaOH y diclorometano, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, quedando un residuo. Por cromatografía de columna se obtienen 3,0 g (75%) de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilamina.

Paso 3.



Se enfría a -30°C una solución de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilamina (0,260 g, 0,98 mmoles) en 15 ml de diclorometano. Se añade el isocianato de fenililo (0,21 g, 1,5 mmoles), se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 14 h y se concentra, formándose un residuo. Por cromatografía de columna se obtienen 0,220 g (55%) de la 1-fenil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

Paso 4.



Se agita a 80°C durante 14 h una solución de 1-fenil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,22 g, 0,53 mmoles), fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 3 ml, 3 mmoles) y etilendiamina (0,3 ml, 5

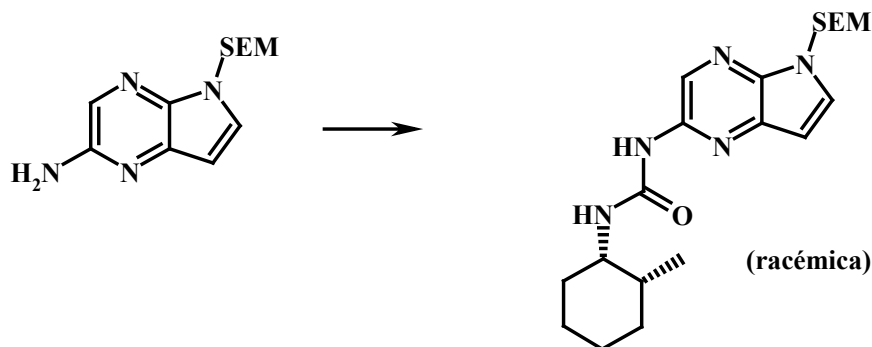
mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida y se concentra. Se tritura el residuo resultante con metanol y después con éter, obteniéndose 0,040 g (26%) de la 1-fenil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea en forma de sólido blanco mate.

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar a la 1-fenil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea:

- 5 1-ciclohexil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-fenil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-ciclopentil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-cicloheptil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-bencil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 10 1-ciclohexilmetil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-(2-cloro-fenil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-((R)-1-fenil-etil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-((S)-1-fenil-etil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-o-tolil-urea
 15 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(2-trifluormetil-fenil)-urea
 1-etil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-tert-butil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea
 1-isopropil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea

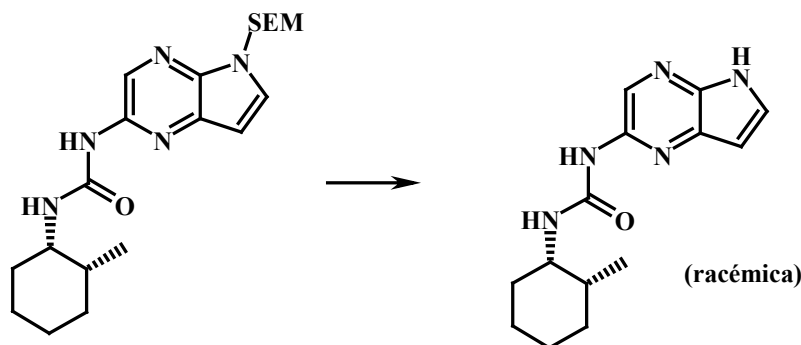
20 Ejemplo 2

Paso 1



- 25 Se añade a 0°C el fosgeno (aprox. al 20% en tolueno, 0,9 ml) a una solución de 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina (0,300 g, 1,1 mmoles) y diisopropiletilamina (0,6 ml, 3,4 mmoles) en 10 ml de diclorometano. Se agita la mezcla durante 10 min., después se le añade el clorhidrato de la cis-2-metilciclohexilamina (obtenido del modo descrito por Knupp, G., en Chem. Ber. 117(6), 2076-98, 1984, empleando la α -metilbencilamina racémica) (0,249 g, 1,6 mmoles) en forma de solución en 2 ml de diclorometano a la que se han añadido unas gotas de diisopropiletilamina. Se agita la mezcla durante 40 min y se concentra, formándose un residuo. Por cromatografía de columna se obtienen 0,25 g (55%) de la 1-(cis-2-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 30

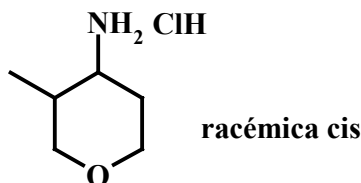
Paso 2



- 35 Se agita a 80°C durante 20 h una mezcla de 1-(cis-2-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,3 g, 0,7 mmoles), fluoruro de tetrabutil-amonio (1 M en THF, 4,6 ml, 4,6 mmoles) y etilendiamina (0,46 ml, 4,2 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida y se concentra. Se tritura el residuo resultante en metanol, se aísla el sólido por filtración, se lava con éter y se seca, obteniéndose 0,060 g (30%) de la 1-(cis-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea en forma de sólido blanco mate.
- 40

Ejemplo 3

Síntesis del clorhidrato de la cis-3-metil-tetrahydro-piran-4-ilamina racémica:



5

Paso 1: En un matraz equipado con termómetro, secado en la estufa, se disuelve la tetrahydro-4H-piran-4-ona (6 ml, 64,97 mmoles) en THF (150 ml) y se enfría a -65°C . Se le añade lentamente la LDA (2M, 39 ml, 78 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de -60°C . Una vez finalizada la adición se continúa la agitación a -50°C durante una hora. Se añade el yodometano (16 ml, 25,7 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se extrae la fase acuosa con Et_2O . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran en gran parte (baño a 30°C , 100 mbares). Se purifica el material restante por cromatografía a través de SiO_2 (200 g de SiO_2 , hexanos/ Et_2O , del 0 al 30% de Et_2O), obteniéndose 1 g de la 3-metil-tetrahydro-piran-4-ona racémica en forma de líquido ligeramente amarillo (rendimiento = 13%).

10

15

Paso 2: Se disuelve la 3-metil-tetrahydro-piran-4-ona racémica (1 g, 8,761 mmoles) en DCM. Se le añaden la bencilamina (1,5 ml, 13,75 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (95%, 3,3 g, 14,89 mmoles) y se agita la suspensión resultante a t.amb. durante una noche. Se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el líquido amarillo restante por cromatografía a través de SiO_2 (120 g de SiO_2 , DCM/(DCM:MeOH: NH_4OH = 60:10:1), 92% de DCM), obteniéndose 1,8 g de la cis-bencil-(3-metil-tetrahydro-piran-4-il)-amina racémica en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento >95%).

20

25

Paso 3: Se disuelve la cis-bencil-(3-metil-tetrahydro-piran-4-il)-amina racémica (1,8 g, 8,768 mmoles) en HCl 3M (4,4 ml, 13,2 mmoles). Se le añaden el $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % en peso (0,6 g) y EtOH (50 ml) y se hidrogena la mezcla reaccionante en un agitador Parr con 55 psi de H_2 durante un fin de semana. Se filtra el paladio. Se añade HCl 4M en dioxano y se evapora el disolvente. Se adsorbe el aceite verde restante sobre SiO_2 y se purifica por cromatografía a través de SiO_2 (100 g de SiO_2 , DCM/(DCM:MeOH: NH_4OH = 60:10:1), del 100 al 55% de DCM). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se les añade HCl 4M en dioxano. Precipita el NH_4Cl . Se evapora el disolvente. Se recoge el semisólido blanco restante en MeOH/ Et_2O , se filtra la sal y se lava con Et_2O . Se concentra el líquido filtrado. Se recoge el aceite restante en DCM y se concentra de nuevo, obteniéndose 0,58 del clorhidrato de la cis-3-metil-tetrahydro-piran-4-ilamina racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 43%).

30

35

La cis-1-(4-amino-3-metil-piperidin-1-il)-etanona racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-acetil-3-metil-piperidin-4-ona racémica. En este caso se emplea 1 atm de H_2 en lugar de 55 psi y se omite el tratamiento con HCl.

40

La cis-1-metanosulfonil-3-metil-piperidin-4-il-amina racémica se obtiene de igual manera a partir de la bencil-(1-metanosulfonil-3-metil-piperidin-4-il)-amina racémica. En este caso se emplea 1 atm de H_2 en lugar de 55 psi y se omite el tratamiento con HCl.

El cis-4-bencilamino-3-metil-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del cis-4-bencilamino-3-metil-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico. En este caso se emplea 1 atm de H_2 en lugar de 55 psi y se omite el tratamiento con HCl.

45

La cis-2-metil-cicloheptilamina racémica se obtiene de igual manera a partir de la cis-bencil-(2-metil-cicloheptil)-amina racémica. En este caso se emplea 1 atm H_2 en lugar de 55 psi y se omite el tratamiento con HCl.

50

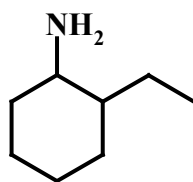
La cis-1-(4-amino-5-metil-azepan-1-il)-etanona racémica se obtiene de igual manera a partir de la cis-1-(4-bencilamino-5-metil-azepan-1-il)-etanona racémica. En este caso se emplea 1 atm H_2 en lugar de 55 psi, se emplea Pd/C en lugar de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, se emplea EtOAc en lugar de EtOH y se omite el tratamiento con HCl.

55

El cis-4-amino-5-metil-azepano-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir del cis-4-bencilamino-5-metil-azepano-1-carboxilato de tert-butilo racémico. En este caso se emplea 1 atm H_2 en lugar de 55 psi, se emplea Pd/C en lugar de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, se emplea EtOAc en lugar de EtOH y se omite el tratamiento con HCl.

Ejemplo 4

Síntesis de la cis-2-etil-ciclohexilamina racémica

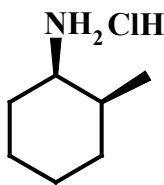


5 Se purga a fondo con argón durante 20 min una solución del compuesto 2-etil-fenilamina en etanol absoluto. Se añade Rh al 5% sobre alúmina (100% p/p) y se somete la mezcla reaccionante a hidrogenación a 60°C con una presión de 100 psi durante 20 h. El análisis por CCF (hexanos al 20% en EtOAc; 20% de EtOAc) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la cis-2-etil-ciclohexilamina racémica (rendimiento = 40%), que se emplea en bruto para el paso siguiente.

10 La cis-2-isopropil-ciclohexilamina racémica se obtiene de igual manera, empleando la 2-isopropil-fenilamina como material de partida.

Ejemplo 5

Síntesis del clorhidrato de la (1R,2S)-2-metil-ciclohexilamina



15 Paso 1: Se disuelven la 2-metilciclohexanona (4 ml, 32,98 mmoles) y la (R)-1-feniletilamina (4,4 ml, 34,63 mmoles) en benceno (25 ml) y se agita a reflujo con eliminación continua de H₂O durante 3 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se evapora el disolvente. Se disuelve el compuesto intermedio imina en DCM (150 ml) y se enfría a 0°C. Se añaden el triacetoxiborhidruro sódico (95%, 8,83 g, 39,58 mmoles) y ácido acético (2,1 ml, 36,3 mmoles). Pasados unos 20 minutos, se retira el baño de hielo y se agita la suspensión a t.amb. durante una noche.

20 Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan otra vez con NaHCO₃, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifican 6,5 g de un aceite amarillo por cromatografía a través de SiO₂ (400 g de SiO₂, DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1) 87% de DCM mágico). Por CCF solo es visible una mancha importante. Se concentran las fracciones primera y última y el análisis por RMN indica que el isómero trans solo aparece

25 en las primeras fracciones. Se concentran las fracciones de 3 en 3 hasta obtener 0,66 g de la cis-(2-metil-ciclohexil)-((R)-1-fenil-etil)-amina en forma de cristales blandos blancos. El análisis por RMN indica la presencia de aprox. un 5% del isómero trans. No se consigue separar otra impureza no identificada.

30 La cis-1-(4-bencilamino-3-metil-piperidin-1-il)-etanona racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-acetil-3-metil-piperidin-4-ona racémica. En este caso se emplea la bencilamina en lugar de la (R)-1-feniletilamina.

La cis-bencil-(1-metanosulfonyl-3-metil-piperidin-4-il)-amina racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-metanosulfonyl-3-metil-piperidin-4-ona racémica. En este caso se emplea la bencilamina en lugar de la (R)-1-feniletilamina.

35 El cis-4-bencilamino-3-metil-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del 3-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico. En este caso se emplea la bencilamina en lugar de la (R)-1-feniletilamina.

40 La cis-bencil-(2-metil-cicloheptil)-amina racémica se obtiene de igual manera a partir de la 2-metil-cicloheptanona racémica. En este caso se emplea la bencilamina en lugar de la (R)-1-feniletilamina.

La 1-(4-bencilamino-5-metil-azepan-1-il)-etanona racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-acetil-5-metil-azepan-4-ona racémica. En este caso se emplea la bencilamina en lugar de la (R)-1-feniletilamina.

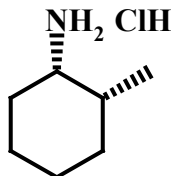
45 El 4-bencilamino-5-metil-azepano-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir del 4-metil-5-oxo-azepano-1-carboxilato de tert-butilo racémico. En este caso se emplea la bencilamina en lugar de la (R)-1-feniletilamina.

50 Paso 2: A la cis-(2-metil-ciclohexil)-((R)-1-fenil-etil)-amina (0,65 g, 2,99 mmoles) se le añaden el Pd(OH)₂ al 20 % en peso sobre carbón (0,3 g) y EtOH (10 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con 1 atm de H₂ durante una noche. Se filtra el paladio y se evapora el disolvente (mucho cuidado, porque sublima la amina libre). Se purifica el material restante por cromatografía a través de SiO₂ (40 g de SiO₂, DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), del 100 al

71% de DCM). El análisis por CCF presenta solamente una mancha importante. Se concentran diez fracciones a la vez. Después de realizar el análisis RMN se reúnen las primeras 20 fracciones y se concentran. Se disuelve el residuo en DCM y se trata con HCl 4M en dioxano. Se evapora el disolvente y se seca el sólido restante con alto vacío, obteniéndose 0,075 g del clorhidrato de la (1R,2S)-2-metil-ciclohexilamina en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 16%). El análisis por RMN indica la presencia de aprox. un 5% del isómero trans.

Ejemplo 6

Síntesis del clorhidrato de la (1S,2R)-2-metil-ciclohexilamina

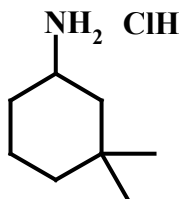


10 Paso 1: Se disuelven la 2-metilciclohexanona (4 ml, 32,98 mmoles) y la (S)-1-feniletilamina (4,4 ml, 34,63 mmoles) en benceno (25 ml) y se agitan a reflujo con eliminación continua de H₂O durante 3 horas. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y se evapora el disolvente. Se disuelve el compuesto intermedio imina en DCM (150 ml) y se enfría a 0°C. Se añaden el triacetoxiborhidruro sódico (95%, 8,83 g, 39,58 mmoles) y ácido acético (2,1 ml, 36,3 mmoles). Después de unos 20 minutos se retira el baño de hielo y se agita la suspensión a t.amb. durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan otra vez con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifican 6,4 g de un aceite amarillo por cromatografía a través de SiO₂ (400 g de SiO₂, DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), 87% de DCM). Por CCF solo es visible una mancha importante. Se concentran las fracciones primera y última y el análisis por RMN indica que el isómero trans se obtiene de las primeras fracciones. Se concentran las fracciones de tres en tres hasta obtener 1 g de (2-metil-ciclohexil)-((S)-1-fenil-etil)-amina en forma de aceite ligeramente amarillo. El análisis por RMN indica la presencia de aprox. un 5% del isómero trans. No se consigue separar las impurezas restantes.

25 Paso 2: A la cis-(2-metil-ciclohexil)-((S)-1-fenil-etil)-amina (1 g, 4,601 mmoles) se le añaden el Pd(OH)₂ al 20 % en peso sobre carbón (0,5 g) y EtOH (20 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con 1 atm de H₂ durante una noche. Se filtra el paladio y se evapora el disolvente. Mucho cuidado, porque sublima la amina libre. Se purifica el aceite restante de color marrón pálido por cromatografía a través de SiO₂ (50 g de SiO₂, DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), del 100 al 65% de DCM). Se concentran las fracciones que contienen producto. Se disuelve el residuo en DCM y se trata con HCl 4M en dioxano. Se evapora el disolvente y se seca el sólido restante con alto vacío, obteniéndose 0,26 g del clorhidrato de la (1S,2R)-2-metil-ciclohexilamina en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 37%). El análisis por RMN indica la presencia de aprox. un 5% del isómero trans.

Ejemplo 7

35 Síntesis del clorhidrato de la 3,3-dimetil-ciclohexilamina



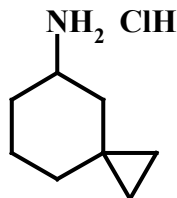
40 Paso 1: Se disuelven la 3,3-dimetilciclohexanona (3 g, 23,77 mmoles) y bencilamina (2,73 ml, 24,96 mmoles) en benceno (20 ml) y se agitan a reflujo con eliminación continua de H₂O durante 3 horas. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y se evapora el disolvente. Se disuelve el compuesto intermedio imina en DCM (100 ml) y se enfría a 0°C. Se añaden el triacetoxiborhidruro sódico (95%, 6,36 g, 28,53 mmoles) y ácido acético (1,5 ml, 26,15 mmoles). Después de unos 20 minutos se retira el baño de hielo y se agita la suspensión a t.amb. durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan otra vez con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el aceite amarillo restante (5 g) por cromatografía a través de SiO₂ (300 g de SiO₂, DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), del 100 al 87% de DCM), obteniéndose 1 g de la bencil-(3,3-dimetil-ciclohexil)-amina racémica en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 19%).

50 Paso 2: A la bencil-(3,3-dimetil-ciclohexil)-amina racémica (1 g, 4,601 mmoles) se le añaden el Pd(OH)₂ al 20 % en peso sobre carbón (0,5 g) y EtOH (20 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con 1 atm de H₂ durante una noche. Se filtra el paladio y se evapora el disolvente. Mucho cuidado, porque sublima la amina libre. Se purifica el

aceite restante de color marrón pálido por cromatografía a través de SiO₂ (50 g de SiO₂, DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), del 100 al 65% de DCM). Se concentran las fracciones que contienen producto. Se disuelve el residuo en DCM y se trata con HCl 4M en dioxano. Se evapora el disolvente y se seca el sólido restante con alto vacío, obteniéndose 0,17 g del clorhidrato de la 3,3-dimetil-ciclohexilamina racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 22%).

Ejemplo 8

Síntesis del clorhidrato de la espiro[2,5]oct-5-ilamina racémica



10 Paso 1: Se disuelve la 1,3-ciclohexanodiona (10 g, 89,18 mmoles) en MeOH (50 ml) y se le añade H₂SO₄ concentrado (0,5 ml). Se agita a reflujo durante una noche la solución resultante, de color anaranjado/ marrón. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y después se neutraliza por adición de lentejas de NaOH, de una en una. Se evapora el disolvente y se reparte el aceite restante entre Et₂O y H₂O. Se extrae la fase acuosa dos veces con Et₂O. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, después con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se seca el aceite restante con alto vacío durante una noche, obteniéndose 7,87 g de la 3-metoxi-ciclohex-2-enona en forma de aceite anaranjado, (rendimiento = 70%).

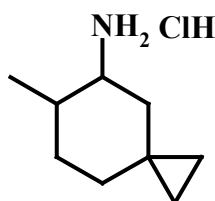
20 Paso 2: Se disuelve la 3-metoxi-ciclohex-2-enona (7,8 g, 61,83 mmoles) en Et₂O (100 ml) y se le añade el tetra-isopropóxido de titanio (20,1 ml, 68,01 mmoles). A la solución resultante, de color marrón, se le añade por goteo durante 70 minutos una solución de bromuro de etilmagnesio (3M, 60 ml, 180 mmoles). Durante el curso de la adición se forma un precipitado. Después de 2 horas a t.amb. se trata cuidadosamente la mezcla reaccionante, que ahora tiene un color marrón oscuro/negro, con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se forma un precipitado gris oscuro, que se filtra a través de Celite. Se extrae la fase acuosa dos veces con Et₂O. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se recoge el residuo en Et₂O (100 ml) y se le añade el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,588 g, 3,091 mmoles). Se agita la solución resultante de color marrón a t.amb. durante un fin de semana y después se concentra. Se purifica el aceite restante de color marrón por cromatografía a través de SiO₂ (330 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 7% de EtOAc), obteniéndose 2,5 g de la espiro[2,5]octan-5-ona en forma de líquido ligeramente amarillo (rendimiento = 32%).

30 Paso 3: Se disuelven la espiro[2,5]octan-5-ona (0,875 g, 7,046 mmoles) y la bencilamina (0,81 ml, 7,4 mmoles) en benceno (5 ml) y se agitan a reflujo con eliminación continua de H₂O durante 3 horas. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y se evapora el disolvente. Se disuelve el compuesto intermedio imina en DCM (35 ml) y se enfría a 0°C. Se le añaden el triacetoxiborhidruro sódico (95%, 1,9 g, 8,455 mmoles) y ácido acético (0,52 ml, 9,16 mmoles). Después de unos 20 minutos se retira el baño de hielo y se agita la suspensión a t.amb. durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan otra vez con una solución saturada de NaHCO₃, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el aceite amarillo restante por cromatografía a través de SiO₂ (100 g de SiO₂, DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), del 100 al 85% de DCM), obteniéndose 1,1 g de la cis-bencil-espiro[2,5]oct-5-il-amina racémica en forma de aceite ligeramente marrón (rendimiento = 72%).

40 Paso 4: A la cis-bencil-espiro[2,5]oct-5-il-amina racémica (1,1 g, 5,108 mmoles) se le añaden el Pd(OH)₂ al 20 % en peso sobre carbón (0,55 g) y EtOH (20 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con 1 atm de H₂ durante una noche. Se filtra el paladio, se añade HCl 4M en dioxano al líquido filtrado y se evapora el disolvente. Se purifica el sólido restante de color marrón pálido por cromatografía a través de SiO₂ (50 g de SiO₂, DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1) del 100 al 65% de DCM). Se concentran las fracciones que contienen producto. Se disuelve el residuo en DCM y se trata con HCl 4M en dioxano. Se evapora el disolvente y se seca el sólido restante con alto vacío, obteniéndose 0,19 g del clorhidrato de la cis-espiro[2,5]oct-5-ilamina racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 23%).

50 Ejemplo 9

Síntesis del clorhidrato de la cis-6-metil-espiro[2,5]oct-5-ilamina racémica



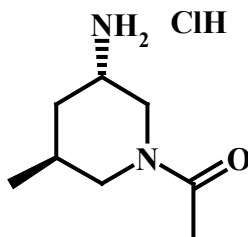
Paso 1: Se disuelve la espiro[2,5]octan-5-ona (2,4 g, 19,32 mmoles) en THF (100 ml) y se enfría a -75°C . A esta temperatura se le añade por goteo durante 15 minutos el LHMSDS 1M en THF (24 ml, 24 mmoles). Se agita la solución resultante de color amarillo pálido a -75°C durante 1 hora. Se añade el yodometano (1,3 ml, 21,26 mmoles) y se continúa la agitación a -75°C durante una hora más, después se deja calentar la mezcla a t.amb. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con Et_2O . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el aceite amarillo restante por cromatografía a través de SiO_2 (330 g de SiO_2 , hexanos/ EtOAc , del 0 al 3% de EtOAc), obteniéndose 0,93 g de la 6-metil-espiro[2,5]octan-5-ona racémica en forma de líquido incoloro (rendimiento = 35%).

Paso 2: Se disuelven la 6-metil-espiro[2,5]octan-5-ona racémica (0,92 g, 6,656 mmoles) y la bencilamina (0,76 ml, 6,989 mmoles) en benceno (6 ml) y se agitan a reflujo con eliminación continua de H_2O durante 3 horas. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con DCM (30 ml). Se enfría la solución amarilla a 0°C . Se le añaden el triacetoxiborhidruro sódico (95%, 1,78 g, 7,988 mmoles) y ácido acético (0,5 ml, 8,65 mmoles). Después de unos 20 minutos se retira el baño de hielo y se agita la suspensión a t.amb. durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan otra vez con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el aceite amarillo restante por cromatografía a través de SiO_2 (100 g de SiO_2 , DCM/(DCM:MeOH: NH_4OH = 60:10:1), del 100 al 85% de DCM), obteniéndose 0,92 g de la cis-bencil-(6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-amina racémica en forma de aceite ligeramente marrón (rendimiento = 60%).

Paso 3: A la cis-bencil-(6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-amina racémica (1,03 g, 4,491 mmoles) se le añaden el $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % en peso sobre carbón (0,25 g) y EtOH (20 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con 1 atm de H_2 durante una noche. Se filtra el paladio, se añade HCl 4M en dioxano y se evapora el disolvente. Se purifica el sólido restante de color marrón pálido por cromatografía a través de SiO_2 (50 g de SiO_2 , DCM/(DCM:MeOH: NH_4OH = 60:10:1), del 100 al 57% de DCM). Se concentran las fracciones que contienen producto. Se disuelve el residuo en DCM y se trata con HCl 4M en dioxano. Se evapora el disolvente y se seca el sólido restante con alto vacío, obteniéndose 0,4 g del clorhidrato de la cis-6-metil-espiro[2,5]oct-5-ilamina racémica en forma de sólido ligeramente marrón (rendimiento = 50%). El análisis por RMN indica aprox. un 18% del isómero trans.

Ejemplo 10

Síntesis del clorhidrato de la 1-((3R,5R)-3-amino-5-metil-piperidin-1-il)-etanona



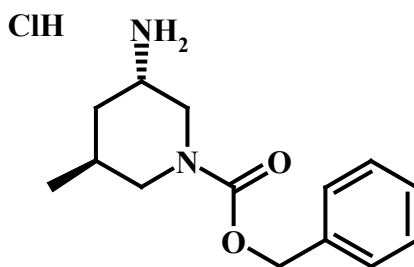
Paso 1: Al ((3R,5R)-1-bencil-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en WO 2004/014893) (0,6 g, 1,971 mmoles) se le añaden el $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbón (0,1 g) y EtOH (10 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con 1 atm de H_2 . Después de 2 horas se filtra el paladio y se evapora el disolvente, obteniéndose 0,45 g del ((3R,5R)-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (rendimiento >95%).

Paso 2: Se disuelve el ((3R,5R)-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo (0,422 g, 1,971 mmoles) en DCM. Se añade piridina (0,2 ml, 2,56 mmoles) y después anhídrido acético (0,24 ml, 2,56 mmoles). Se agita la solución incolora resultante a t.amb. durante una noche. Se añade 1 ml de MeOH, se agita la mezcla durante unos 30 minutos y después se concentra. Se reparte el residuo entre EtOAc y HCl acuoso 1M. Se extrae la fase acuosa con EtOAc . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se seca el aceite restante con alto vacío, obteniéndose 0,51 g del ((3R,5R)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate (rendimiento >95%).

Paso 3: Se disuelve el ((3R,5R)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo (0,5 g, 1,971 mmoles) en DCM (15) y se le añade HCl 4M en dioxano (2,5 ml, 10 mmoles). Se agita la solución incolora resultante a t.amb. hasta que se observa la precipitación de un sólido. Se evapora el disolvente y se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose 0,45 g del clorhidrato de la 1-((3R,5R)-3-amino-5-metil-piperidin-1-il)-etanona en forma de sólido blanco mate (rendimiento >95%).

Ejemplo 11

Síntesis del clorhidrato del (3S,5S)-3-amino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo



10

Paso 1: Al ((3R,5R)-1-bencil-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en WO 2004/014893) (4,6 g, 15,11 mmoles) se le añaden Pd(OH)₂ sobre carbón (0,46 g) y EtOH (80 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con 1 atm de H₂. Después de 3 horas se filtra el paladio y se evapora el disolvente. Se seca el aceite restante con alto vacío, obteniéndose 2,9 g del ((3R,5R)-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo en forma de sólido cristalino blanco mate (rendimiento = 89%).

15

El ((3S,5S)-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir del ((3S,5S)-1-bencil-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo.

20

Paso 2: Se disuelve el ((3R,5R)-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo (2,9 g, 13,53 mmoles) en 70 ml de una mezcla 1:1 de dioxano y H₂O y se le añade el NaHCO₃ (4,55 g, 54,13 mmoles). A la suspensión resultante se le añade lentamente el cloroformato de bencilo (2,2 ml, 14,2 mmoles). Después de 2 horas se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el aceite restante por cromatografía a través de SiO₂ (150 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 20% de EtOAc), obteniéndose 3,6 g del (3R,5R)-3-tert-butoxicarbonilamino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo en forma de aceite incoloro (rendimiento = 76%).

25

El (3S,5S)-3-tert-butoxicarbonilamino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo se obtiene de igual manera a partir del ((3S,5S)-5-metil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo.

30

Paso 3: Se disuelve el (3R,5R)-3-tert-butoxicarbonilamino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo (3,25 g, 9,327 mmoles) en DCM (50 ml) y se le añade HCl 4M en dioxano (20 ml, 80 mmoles). Se agita la solución incolora resultante a t.amb. durante 4 horas y después se concentra. Se seca el residuo con alto vacío durante una noche, obteniéndose 2,89 g del clorhidrato del (3R,5R)-3-amino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo en forma de espuma blanca (rendimiento >95%).

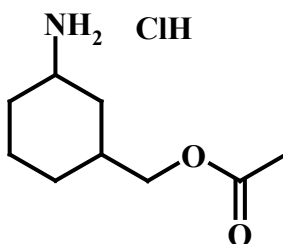
35

El clorhidrato del (3S,5S)-3-amino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo se obtiene de igual manera a partir del (3S,5S)-3-tert-butoxicarbonilamino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo.

40

Ejemplo 12

Síntesis del trans(acetato de 3-amino-ciclohexilmetilo) racémico



Paso 1: Se disuelve el ácido trans-3-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico racémico (1 g, 4,11 mmoles) en THF (30 ml) y se le añade lentamente borano-sulfuro de dimetilo 2M en THF (3 ml, 6 mmoles). Se agita la solución incolora resultante a 40°C. Después de 4 horas se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se trata con una solución

45

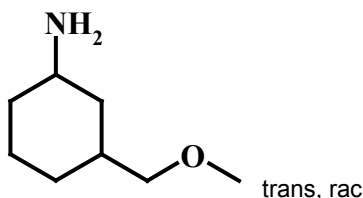
acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,905 g del trans(3-hidroxiometil-ciclohexil-carbamato de tert-butilo) racémico en bruto en forma de aceite incoloro (rendimiento >95%).

5 Paso 2: Se añade a 0°C el anhídrido acético (0,85 ml, 9,012 mmoles) a una mezcla de trans-3-hidroxiometil-ciclohexil-carbamato de tert-butilo racémico (1,69 g, 7,37 mmoles) y piridina (0,78 ml, 9,646 mmoles) en 20 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante de 0°C a t.amb. durante una noche, a 50°C durante 4 horas, después se enfría a t.amb. y se reparte entre DCM y HCl acuoso 1M. Se extrae la fase acuosa por dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose 2 g del trans(acetato de 3-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexilmetilo) racémico (rendimiento >95%).

15 Paso 3: Se añade a t.amb. HCl 4M en dioxano (5 ml) a una solución del trans(acetato de 3-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexilmetilo) racémico (teóricamente 7,37 mmoles) en 10 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 4 horas y después se concentra, obteniéndose 1,5 g del clorhidrato del trans(acetato de 3-amino-ciclohexilmetilo) racémico (rendimiento >95%).

Ejemplo 13

Síntesis de la trans-3-metoximetil-ciclohexilamina racémica



20 Paso 1: Se disuelve el ácido trans-3-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico racémico (1 g, 4,11 mmoles) en THF (30 ml) y se le añade lentamente borano-sulfuro de dimetilo 2M en THF (3 ml, 6 mmoles). Se agita la solución incolora resultante a 40°C . Después de 4 horas se enfría la mezcla reaccionante a 0°C , se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,905 g del trans-3-hidroxiometil-ciclohexil-carbamato de tert-butilo racémico en bruto en forma de aceite incoloro (rendimiento >95%).

30 Paso 2: Se disuelve el trans-3-hidroxiometil-ciclohexil-carbamato de tert-butilo racémico (0,9 g, 3,925 mmoles) en DCM y se le añade HCl 4M en dioxano (9,8 ml). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 4 horas y después se concentra. Se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose 0,65 g del trans-3-amino-ciclohexil-metanol racémico en bruto en forma de espuma blanca (rendimiento >95%).

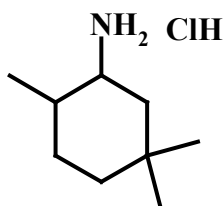
35 Paso 3: Se disuelve trans-3-amino-ciclohexil-metanol racémico (0,65 g, 3,925 mmoles) en tolueno (25 ml) y trietilamina (1,6 ml, 11,5 mmoles). Se le añade anhídrido ftálico (0,581 g, 3,925 mmoles) y se agita a reflujo la mezcla resultante durante una noche. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y después se lava con H_2O . Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el sólido restante por cromatografía a través de SiO_2 (40 g de SiO_2 , hexanos/EtOAc del 0 al 40%), obteniéndose 0,749 g de la trans-2-(3-hidroxiometil-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 73%).

40 Paso 4: Se disuelve la trans-2-(3-hidroxiometil-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona racémica (0,37 g, 1,427 mmoles) en DMF (7 ml) y se enfría a 0°C . A esta temperatura, se le añaden el NaH (del 60%, 0,136 g, 3,424 mmoles) y unos 10 minutos después el yodometano (0,54 ml, 8,676 mmoles). Después de otros 10 minutos se retira el baño de hielo y se calienta la mezcla reaccionante a 38°C . Después de 3 horas se añaden otros 6 equivalentes de yodometano, se agita la mezcla reaccionante a 38°C durante una noche, después se enfría, se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae varias veces con Et_2O . Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el aceite anaranjado restante por cromatografía a través de SiO_2 (24 g de SiO_2 , hexanos/EtOAc, del 0 al 10% de EtOAc), obteniéndose 0,21 g de la trans-2-(3-metoximetil-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona racémica en forma de sólido cristalino blanco (rendimiento = 54%).

50 Paso 5: Se suspende la trans-2-(3-metoximetil-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona racémica (0,205 g, 0,75 mmoles) en EtOH (5 ml) y se le añade hidrazina (0,07 ml, 2,25 mmoles). Se agita la mezcla incolora resultante a 50°C durante 3 horas y se enfría a t.amb. Se filtra el sólido precipitado y se lava con EtOH. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 0,235 g de la trans-3-metoximetil-ciclohexilamina racémica en forma de sólido blanco (pureza del 50% según análisis por RMN).

Ejemplo 14

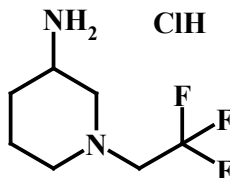
Síntesis del clorhidrato de la cis-2,5,5-trimetil-ciclohexilamina racémica



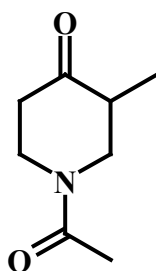
- 5 Paso 1: Se añade por goteo a -78°C la 3,3-dimetilciclohexanona (4 g, 31,7 mmoles) a una solución 1M de LHMDs en THF (35 ml, 35 mmoles) en 100 ml de THF. Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 1 hora, después se le añade el yodometano (2,2 ml, 35,33 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante de -78°C a t.amb. durante una noche, después se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae tres veces con Et_2O . Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se usa la 2,5,5-trimetil-ciclohexanona racémica en bruto en el paso siguiente sin purificación.
- 10 Paso 2: Se agita a reflujo durante 45 minutos una mezcla de la 2,5,5-trimetil-ciclohexanona racémica en bruto (teóricamente 31,7 mmoles) y bencilamina (3,8 ml, 34,79 mmoles) en 50 ml de tolueno con eliminación continua de H_2O . Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra. Se disuelve el residuo en 50 ml de DCM, se le añade triacetoxiborhidruro sódico (8,1 g, 38,22 mmoles) y después ácido acético (2 ml, 34,94 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche, se diluye con DCM y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 .
- 15 Se extrae la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo (DCM/(DCM:MeOH: NH_4OH = 60:10:1), 90% de DCM), obteniéndose 3,84 g de la bencil-(2,5,5-trimetil-ciclohexil)-amina racémica. El análisis por RMN indica la presencia de un 5% del isómero trans.
- 20 Paso 3: Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de la cis-bencil-(2,5,5-trimetil-ciclohexil)-amina racémica (1,9 g, 8,211 mmoles) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% en peso sobre carbón (0,9 g) en 50 ml de EtOH con una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y después se filtra. Se enjuaga la torta del filtro con MeOH y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (DCM/(DCM:MeOH: NH_4OH = 60:10:1, 50% de DCM). Se concentran las fracciones que contienen producto. Se disuelve el residuo en 4 ml de una mezcla 1:1 de DCM y HCl 4M en dioxano. Se concentra la mezcla, obteniéndose 0,61 g del clorhidrato de la cis-2,5,5-trimetil-ciclohexilamina racémica (rendimiento = 42%).
- 25

Ejemplo 15

Síntesis del clorhidrato de la 1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilamina racémica



- 30 Paso 1: Se disuelve el trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluor-etilo (0,42 g, 1,8 mmoles) en una mezcla de 1,5 ml de EtOAc y 1,5 ml de H_2O que contiene 0,95 g de NaHCO_3 (7,5 mmoles). Se calienta la suspensión resultante a 50°C . Se añade por goteo una solución del piperidin-3-il-carbamato de tert-butilo racémico (0,30 g, 1,5 mmoles) en 1 ml de EtOAc durante un período de 30 minutos. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante una hora y después se enfría a t.amb. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,38 g del [1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-carbamato de tert-butilo racémico en forma de aceite incoloro que se usa en el paso siguiente sin purificación.
- 35
- 40 Paso 2: Se disuelve el [1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-carbamato de tert-butilo (0,380 g, 1,3 mmoles) en 3 ml de dioxano. Se añade una solución 4 M de HCl en dioxano (3,3 ml, 13,3 mmoles), se agita la mezcla resultante durante una noche a t.amb. y después se concentra, obteniéndose el clorhidrato de la 1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilamina racémica.
- 45 Ejemplo 15
Síntesis de la 1-acetil-3-metil-piperidin-4-ona racémica



5 Paso 1: A una solución del 3-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico en DCM anhidro se le añade lentamente a 0°C HCl etanólico y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 25°C durante 3 h. La CCF (hexanos/EtOAc, 40% de EtOAc) indica el consumo completo de los materiales de partida. Se concentra la mezcla reaccionante, obteniéndose el clorhidrato de la 3-metil-piperidin-4-ona racémica en bruto que se emplea en la reacción siguiente.

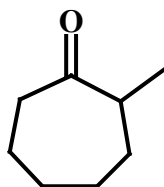
10 Paso 2: A una suspensión del producto del paso 1 en DCM se le añade lentamente a 0°C la DIPEA (4 eqv.) y se agita a 25°C durante 30 minutos. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade lentamente el cloruro de acetilo (1,1 eqv.). Se agita la mezcla resultante a 25°C durante 16 h y se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa tres veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de SiO₂, obteniéndose la 1-acetil-3-metil-piperidin-4-ona racémica (94% en dos pasos).

15 La 1-metanosulfonyl-3-metil-piperidin-4-ona racémica se obtiene de igual manera a partir del clorhidrato de la 3-metil-piperidin-4-ona racémica y cloruro de metanosulfonylo.

20 El 3-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del clorhidrato de la 3-metil-piperidin-4-ona racémica y cloroformiato de metilo.

Ejemplo 16

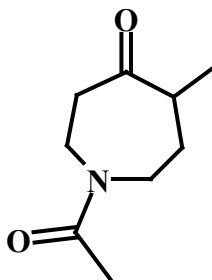
Síntesis de la 2-metil-cicloheptanona



25 Se añade lentamente n-BuLi (solución 2M) (35,86 mmoles, 17,93 ml) a 0°C a una solución de DIPEA (5 ml, 35,86 mmoles) en THF (45 ml). Después se agita la solución a 0°C durante 30 min y se enfría a -78°C. Se añade por goteo cicloheptanona (4,0 g, 4,2 ml, 35,66 mmoles, 1,0 eqv.), se agita la mezcla resultante a -78°C durante 30 min y después se añade yoduro de metilo (2,96 ml, 47,4 mmoles, 1,33 eq.). Se retira el baño de enfriamiento, se deja calentar la solución a temperatura ambiente, se agita a t.amb. durante 15 horas y después se trata con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrae la mezcla con DCM. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de HCl 0,1M y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo con una destilación en columna corta, obteniéndose 2,8 g de la 2-metil-cicloheptanona (rendimiento = 62%).

Ejemplo 17

35 Síntesis de la 1-acetil-5-metil-azepan-4-ona racémica



Paso 1: Se añade a 0°C una solución del compuesto 5-oxo-azepano-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 4-etilo racémico (2,5 g, 8,77 mmoles) en 10 ml de DMF a una suspensión agitada de NaH, dispersión al 60 % en aceite

(355 mg, 8,77 mmoles) en 10 ml de DMF. Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante una hora y después se enfría a 0°C. Se le añade lentamente yoduro de metilo (1,37 ml, 21,92 mmoles, 2,5 eqv.), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h, después se vierte sobre H₂O fría y se extrae con EtOAc (50 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca y se concentra, obteniéndose 2,5 g del compuesto deseado 4-metil-5-oxo-azepano-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 4-etilo (rendimiento = 95%).

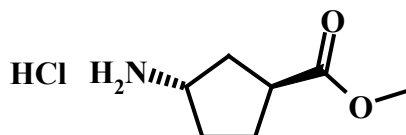
Paso 2: A una solución del compuesto 4-metil-5-oxo-azepano-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 4-etilo (2,5 g, 8,36 mmoles) en dioxano (20 ml) se le añade a 25°C una solución acuosa de KOH 2M (20 ml). Se agita la solución resultante a 100°C durante 24 horas, después se enfría a t.amb. y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 1,8 g del 4-metil-5-oxo-azepano-1-carboxilato de tert-butilo (rendimiento = 95%).

Paso 3: Se disuelve una solución de 4-metil-5-oxo-azepano-1-carboxilato de tert-butilo (700 mg, 3,083 mmoles) en TFA al 10% en DCM (30 ml), se agita a t.amb. durante 6 horas y después se concentra, obteniéndose 0,74 g del clorhidrato de la 5-metil-azepano-4-ona.

Paso 4: Se añade a 0°C anhídrido acético (0,437 ml, 4,62 mmoles) a una solución del clorhidrato de la 5-metil-azepano-4-ona (0,740 g, 3,08 mmoles) en DCM (20 ml) y piridina (0,25 ml, 3,08 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 8 horas y después se reparte entre DCM y H₂O. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ (100% EtOAc), obteniéndose 0,220 g de la 1-acetil-5-metil-azepano-4-ona (rendimiento = 42%).

Ejemplo 18

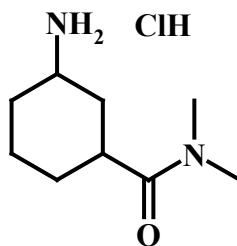
Síntesis del clorhidrato del (1S,3S)-3-amino-ciclopentanocarboxilato de metilo



Se añade por goteo a 0°C el cloruro de acetilo (3,5 ml, 49,3 mmoles) a 100 ml de MeOH. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 5 minutos y se le añade el (1S,3S)-3-tert-butoxicarbonilamino-ciclopentanocarboxilato de metilo (1,192 g, 5,2 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb., se agita durante 48 h y después se concentra, obteniéndose el clorhidrato del (1S,3S)-3-amino-ciclopentanocarboxilato de metilo en bruto, que se usa tal cual en el paso siguiente.

Ejemplo 19

Síntesis del clorhidrato de la dimetilamida del ácido 3-amino-ciclohexanocarboxílico

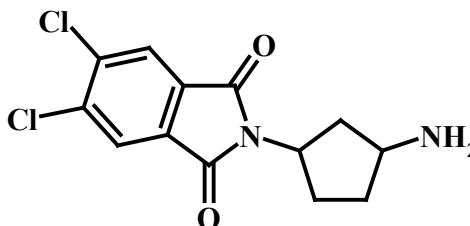


Paso 1: Se añade a t.amb. la DIPEA (1,8 ml, 10,3 mmoles) a una mezcla del ácido trans-3-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico racémico (1,00 g, 4,109 mmoles), el clorhidrato de la dimetilamina (0,503 g, 6,17 mmoles) y el EDCI (1,182 g, 6,17 mmoles) en 13 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 16 horas y después se reparte entre H₂O y DCM. Se extrae la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de SiO₂ (DCM/MeOH, del 0 al 5% de MeOH), obteniéndose 0,438 g (39%) del trans-3-dimetilcarbamoil-ciclohexil-carbamato de tert-butilo racémico.

Paso 2: Se disuelve el trans-3-dimetilcarbamoil-ciclohexil-carbamato de tert-butilo racémico (0,437 g, 1,62 mmoles) en 50 ml de MeOH y se enfría a 20°C. Se añade por goteo el cloruro de acetilo (1,2 ml, 16,9 mmoles), una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 16 h. Se elimina el disolvente con alto vacío a sequedad, obteniéndose el clorhidrato de la dimetilamida del ácido trans-3-amino-ciclohexanocarboxílico racémica, que se usa tal cual en el paso siguiente.

Ejemplo 20

Síntesis de la trans-3-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclopentilamina:



5 Paso 1: En un matraz de fondo redondo se introducen el trans-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentanol (1,0 g, 4,62 mmoles, obtenido del modo descrito en WO 2008/065021), trifenilfosfina (1,52 g, 5,76 mmoles) y 2-metiltetrahydrofurano (120 ml). Se añade el azodicarboxilato de diisopropilo (1,23 ml, 6,25 mmoles) con jeringuilla durante dos minutos y después la 4,5-dicloroftalimida (1,35 g, 6,25 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche y se concentra. Se repite la reacción, se reúnen los materiales, se purifican por cromatografía de columna (160 g de SiO₂, EtOAc en hexano), obteniéndose la cis-2-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentil]-5,6-dicloro-isoindol-1,3-diona en forma de sólido amarillento (2,0 g, rendimiento = 52%)

15 Paso 2: En un matraz que contiene HCl (del 37%, 5 ml) y metanol (155 ml) se introduce la cis-2-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentil]-5,6-dicloro-isoindol-1,3-diona (1,7 g, 4,1 mmoles). Se coloca la mezcla en un baño de ultrasonidos hasta que se disuelve la totalidad del sólido (15 minutos) y se concentra, obteniéndose el cis-5,6-dicloro-2-(3-hidroxi-ciclopentil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diol (1,172 g, rendimiento = 95%).

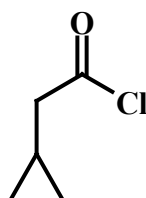
20 Paso 3: En un matraz se introducen el DCM (40 ml), la DIPEA (2,0 ml, 11,48 mmoles), el cis-5,6-dicloro-2-(3-hidroxi-ciclopentil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diol 1,071 g, 3,57 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (0,6 ml, 7,72 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío, se le añaden EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml), se filtran los materiales insolubles, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con EtOAc (50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío, obteniéndose el metanosulfonato de cis-3-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclopentilo en forma de sólido marrón (1,5 g, impuro, en un rendimiento >100%).

25 Paso 4: en un matraz que contiene DMF (15 ml) y azida sódica (0,24 g, 3,7 mmoles) se introduce el metanosulfonato de cis-3-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclopentilo (1,32 g, 3,49 mmoles) y se agitan a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla con H₂O (100 ml) y se extrae con éter de dietilo (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido marrón (1,6 g). Se purifica el sólido cuatro veces por cromatografía de columna (2 x EtOAc en hexano, 2 x EtOAc en hexano/diclorometano) y posterior CCF preparativa (EtOAc en hexano) y se recrystaliza en diclorometano en hexano, obteniéndose la trans-2-(3-azido-ciclopentil)-5,6-dicloro-isoindol-1,3-diona (0,727 g, rendimiento = 64%).

30 Paso 5: Se añade la trans-2-(3-azido-ciclopentil)-5,6-dicloro-isoindol-1,3-diona (0,727 g, 2,24 mmoles) y el catalizador de Lindlar (0,36 g) a una mezcla de etanol y diclorometano y se somete a presión de hidrógeno de un balón durante una noche. Se filtra la mezcla y se enjuaga el sólido con diclorometano. Se concentran las fases orgánicas con vacío, se disuelven en metanol y se diluyen con acetonitrilo. Se separa el sólido por filtración y se purifica el líquido filtrado por CCF preparativa (diclorometano/metanol/trietilamina). Se recrystaliza el sólido y el material de la CCF en MeCN/MeOH, obteniéndose la trans-2-(3-amino-ciclopentil)-5,6-dicloro-isoindol-1,3-diona en forma de sólido blanco mate (0,145 g), que contiene también la trans-2-(3-amino-ciclopentil)-5-cloro-isoindol-1,3-diona.

40 Ejemplo 21

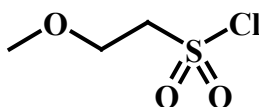
Síntesis de cloruro de ciclopropil-acetilo



45 Se añade el cloruro de oxalilo (1,14 ml, 1,0 mmoles) a una solución del ácido ciclopropil-acético (1,0 g, 10,0 mmoles) en 6,0 ml de DCM. Se añaden un par de gotas de DMF, se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante una noche y después se concentra, obteniéndose 1,2 g del cloruro de ciclopropil-acetilo.

50 Ejemplo 22

Síntesis de cloruro de 2-metoxi-etanosulfonilo

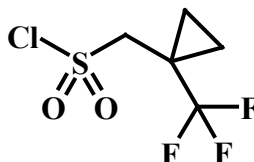


Paso 1: Se añade a t.amb. el éter de metilo y de 2-cloroetil (10 g, 0,106 moles) a una suspensión de sulfito sódico (13,35 g, 0,106 moles) en 30 ml de H₂O. Se agita la mezcla bifásica resultante a reflujo durante 48 horas, después se enfría a t.amb. (solución monofásica transparente) y se concentra. El residuo blanco se convierte en polvo y se lava con 100 ml de una mezcla 8/2 de Et₂O y tolueno, después se seca, obteniéndose 22 g del 2-metoxi-etanosulfonato sódico (rendimiento = 129%, contaminado con un exceso de sulfito sódico). Se emplea tal cual para el paso 2.

Paso 2: Se agita a reflujo durante 8 horas una suspensión del 2-metoxi-etanosulfonato sódico (5 g, 30,84 mmoles) en 16 ml de oxiclورو de fósforo, después se enfría a t.amb. y se agita a t.amb. durante una noche, después se diluye con DCM y se filtra. Se concentra parcialmente el líquido filtrado, se diluye con EtOAc y se vierte sobre hielo triturado. Después de agitar hasta que se funda el hielo, se separa la fase orgánica, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 4,88 g del cloruro de 2-metoxi-etanosulfonilo (rendimiento >95%).

15 Ejemplo 23

Síntesis del cloruro de (1-trifluormetil-ciclopropil)-metanosulfonilo



Paso 1: Con un embudo de decantación se añaden por goteo a t.amb. 50 ml de borano-sulfuro de dimetilo 2M en THF a una solución del ácido 1-trifluometil-ciclopropanocarboxílico (10 g, 64,90 mmoles) en 100 ml de THF. Se agita la solución transparente resultante a 40°C durante 24 horas, después se enfría a 0°C y se trata con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, que se añade lentamente. Se filtra la suspensión bifásica a través de Celite. Se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 7 g del (1-trifluormetil-ciclopropil)-metanol (rendimiento = 77%), que se emplea tal cual en el paso siguiente.

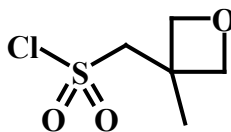
Paso 2: Se añade a 0°C el cloruro de p-toluenosulfonilo (9,6 g, 50,35 mmoles) a una mezcla de (1-trifluormetil-ciclopropil)-metanol (7 g, 49,96 mmoles), trietilamina (7,7 ml, 55,24 mmoles) y DMAP (0,61 g, 4,996 mmoles) en 100 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante de 0°C a t.amb. durante una noche y después se lava con HCl acuoso 1M. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de SiO₂ (120 g de SiO₂, hexanos/[hexanos/Et₂O = 8/2], del 100 al 0% de hexanos), obteniéndose 7,26 g del tolueno-4-sulfonato de 1-trifluormetil-ciclopropilmetilo (rendimiento = 49%).

Paso 3: Se agita a 90°C durante 3 horas una mezcla del tolueno-4-sulfonato de 1-trifluormetil-ciclopropilmetilo (2 g, 6,796 mmoles) y tiourea (0,52 g, 6,831 mmoles) en 5 ml de EtOH, después se enfría a t.amb. y se concentra, obteniéndose 2,5 g de la sal p-toluenosulfonato de la 2-(1-trifluormetil-ciclopropilmetil)-isotiourea (rendimiento >95%).

Paso 4: Se hace burbujear cloro a 0°C durante 5 minutos a través de una suspensión de la sal p-toluenosulfonato de la 2-(1-trifluormetil-ciclopropilmetil)-isotiourea (teóricamente 6,796 mmoles) en 10 ml de H₂O y 2,5 ml de THF. Se calienta la mezcla resultante, de color ligeramente verde, a t.amb. y se extrae dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,67 g del cloruro de (1-trifluormetil-ciclopropil)-metanosulfonilo (rendimiento = 44%).

45 Ejemplo 24

Síntesis del cloruro de (3-metil-oxetan-3-il)-metanosulfonilo

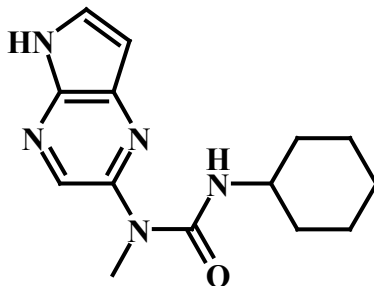


Paso 1: Se agita a 90°C durante 3 horas una mezcla de 3-clorometil-3-metil-oxetano (5 g, 41,47 mmoles), tiourea (3,16 g, 41,51 mmoles) e yoduro potásico en 30 ml de EtOH, después se enfría a t.amb. y se concentra. Se emplea el residuo tal cual en el paso siguiente.

Paso 2: Se hace burbujear cloro a 0°C durante 5 minutos a través de una solución del producto del paso 1 en bruto (teóricamente 41,47 mmoles) en 30 ml de H₂O. Se calienta la mezcla resultante, de color marrón oscuro, a t.amb. y se extrae dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con tiosulfato sódico del 10% (Na₂S₂O₃), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,75 g del cloruro de (3-metil-oxetan-3-il)-metanosulfonilo, que tiene una pureza del 50% según RMN. Se emplea tal cual en el paso siguiente.

Ejemplo 25

Síntesis de la 3-ciclohexil-1-metil-1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea



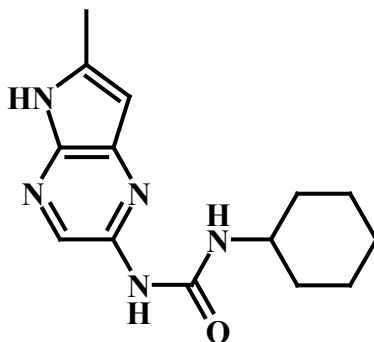
10 Paso 1: Se disuelve la 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1,98 g, 10,0 mmoles) en DMF (33 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade lentamente NaH (del 60%, 0,480 g, 12,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita a 0°C durante 30 minutos. Se le añade el (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (2,1 ml, 12,0 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con H₂O. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (150 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 35% de EtOAc), obteniéndose 2,81 g de la 2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de líquido amarillo (rendimiento = 86%).

20 Paso 2: Se disuelve la 2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,328 g, 1,00 mmoles) en DMSO (2,5 ml). Se le añade una solución de metilamina (al 33% en peso de EtOH, 2,5 ml, 20 mmoles), en un tubo sellado se calienta la solución resultante a 150°C durante una noche y se enfría a t.amb. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y H₂O. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose una mezcla de la metil-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-amina con impurezas, que se disuelve en 1,2-dicloroetano (3 ml). Se añade isocianato de ciclohexilo (0,38 ml, 3,00 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche, se enfría a t.amb., se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (12 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 35% de EtOAc), obteniéndose 0,110 g de la 3-ciclohexil-1-metil-1-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea en forma de sólido amarillo (rendimiento = 27%).

30 Paso 3: Se disuelve la 3-ciclohexil-1-metil-1-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,110 g, 0,273 mmoles) en DCM (3 ml). Se le añade el TFA (1,0 ml), se agita la solución resultante a t.amb. durante 6 horas y se concentra. Se disuelve el residuo en EtOH (2 ml) y se le añade NaOAc·3H₂O (0,371 g, 2,73 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se concentra, se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (12 g de SiO₂, DCM/MeOH, del 0 al 5% de MeOH) y después se lava con una mezcla de MeOH:H₂O:TEA (8:1:1), obteniéndose 48 mg de la 3-ciclohexil-1-metil-1-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea en forma de sólido amarillo (rendimiento = 64%).

Ejemplo 26

Síntesis de la 1-ciclohexil-3-(6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea



40 Paso 1: Se disuelven la 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (1,70 g, 6,70 mmoles), TEA (1,1 ml, 8,04 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₄ (28 mg, 0,040 mmoles) y CuI (15 mg, 0,080 mmoles) en THF (17 ml), se enfrían a t.amb., se les añade a 0°C el trimetil-prop-2-inil-silano (1,0 ml, 6,7 mmoles), se dejan calentar a t.amb. y se agitan durante una noche. Se

diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava con H₂O y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (MgSO₄), se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (80 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 35% de EtOAc), obteniéndose 1,66 g de la 5-bromo-3-(3-trimetilsilanil-prop-1-inil)-pirazin-2-ilamina en forma de semi-sólido amarillo, contaminado con material inicial (rendimiento = 87%, pureza = 66%).

5 Paso 2: A una solución de la 5-bromo-3-(3-trimetilsilanil-prop-1-inil)-pirazin-2-ilamina (1,66 g, pureza = 66%, 5,84 mmoles) en 25 ml de THF se le añade lentamente a t.amb. una solución de tBuOK en THF (1M, 11,7 ml, 11,7 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 días, se enfría a t.amb., se diluye con EtOAc, se trata con H₂O, se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con H₂O y EtOAc. Se separa la fase orgánica, se lava con H₂O y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose 598 mg de la 2-bromo-6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de sólido marrón (rendimiento = 48%).

15 Paso 3: Se disuelve la 2-bromo-6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,300 g, 1,41 mmoles) en DMF (5 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade lentamente NaH (del 60%, 68 mg, 1,70 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade el (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (0,30 ml, 1,70 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con H₂O. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (40 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 35% de EtOAc), obteniéndose 340 mg de la 2-bromo-6-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de líquido amarillo (rendimiento = 70%).

20 Paso 4: Se disuelve la 2-bromo-6-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,340 g, 0,993 mmoles), benzhidrilidenoamina (0,18 ml, 1,09 mmoles), Cs₂CO₃ (648 mg, 1,99 mmoles), Pd(OAc)₂ (22 mg, 0,099 mmoles) y BINAP (62 mg, 0,099 mmoles) en THF (10 ml), se calientan a 100°C durante 64 horas, se enfrían a t.amb. y se reparten entre EtOAc y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (40 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 35% de EtOAc), obteniéndose 158 mg de la benzhidrilideno-[6-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-amina en forma de líquido amarillo (rendimiento = 36%).

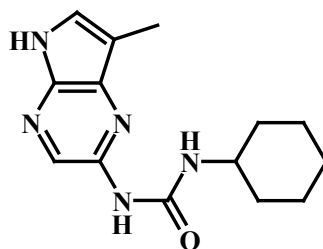
30 Paso 5: Se disuelven la benzhidrilideno-[6-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-amina (0,158 g, 0,357 mmoles), el NaOAc (70 mg, 0,857 mmoles) y el NH₂OH-HCl (45 mg, 0,643 mmoles) en MeOH (4 ml), se agitan a t.amb. durante una noche y se reparten entre EtOAc y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (24 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 90% de EtOAc), obteniéndose 58 mg de la 6-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina en forma de sólido amarillo (rendimiento = 58%).

35 Paso 6: Se disuelve la 6-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina (58 mg, 0,208 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2,1 ml). Se añade isocianato de ciclohexilo (0,54 ml, 4,16 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche, se enfría a t.amb., se concentra, se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (12 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 50% de EtOAc), obteniéndose 80 mg de la 1-ciclohexil-3-[6-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea en forma de sólido amarillo (rendimiento = 95%).

45 Paso 7: Se disuelve la 1-ciclohexil-3-[6-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (56 mg, 0,139 mmoles) en una solución de HCl en AcOH (1M, 2,8 ml) y se calienta a 50°C en un tubo sellado durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se disuelve en 1,5 ml de MeOH:H₂O:Et₃N = 8:1:1 y se le añade la etilenodiamina (93 µl, 1,39 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (8 g de SiO₂, DCM/MeOH, del 0 al 5% de MeOH), obteniéndose 12 mg de la 1-ciclohexil-3-(6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea en forma de sólido blanco (rendimiento = 32%).

Ejemplo 27

50 Síntesis de la 1-ciclohexil-3-(7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea



Paso 1: A una solución de la 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (5,06 g, 20,00 mmoles) en 100 ml de THF se le añade a t.amb. una solución de LiHMDS en THF (1M, 24 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h y se le añade el bromuro de alilo (3,5 ml, 40 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se trata con una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, se seca

(MgSO₄), se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (200 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 35% de EtOAc), obteniéndose 3,51 g de la alil-(3,5-dibromo-pirazin-2-il)-amina en forma de aceite amarillo (rendimiento = 60%).

5 Paso 2: Se calienta a 50°C durante una noche una mezcla de alil-(3,5-dibromo-pirazin-2-il)-amina (3,51 g, 12,0 mmoles), TEA (4 ml, 28,8 mmoles), formiato sódico (204 mg, 3,00 mmoles), Bu₄NH₄Br (580 mg, 1,80 mmoles) y Pd(OAc)₂ (269 mg, 1,20 mmoles) en 24 ml de DMF y se enfría a t.amb. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (120 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 70% de EtOAc), obteniéndose 0,279 g de la 2-bromo-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (rendimiento = 11%).

15 Paso 3: Se disuelve la 2-bromo-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,279 g, 1,32 ml) en DMF (5 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade lentamente el NaH (del 60%, 63 mg, 1,58 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade el (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (0,28 ml, 1,58 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con H₂O. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (24 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 35% de EtOAc), obteniéndose 340 mg de la 2-bromo-7-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de líquido amarillo (rendimiento = 77%).

20 Paso 4: Se disuelven la 2-bromo-7-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,346 g, 1,01 mmoles), benzhidrilidenoamina (0,19 ml, 1,11 mmoles), Cs₂CO₃ (658 mg, 2,02 mmoles), Pd(OAc)₂ (23 mg, 0,101 mmoles) y BINAP (63 mg, 0,101 mmoles) en THF (10 ml), se calientan a 100°C durante 63 h, se enfrían a t.amb. y se reparten entre EtOAc y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (40 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 35% de EtOAc), obteniéndose 158 mg de la benzhidrilideno-[7-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-amina en forma de líquido amarillo (rendimiento = 20%).

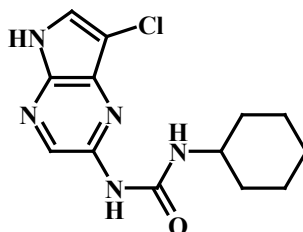
30 Paso 5: Se disuelven la benzhidrilideno-[7-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-amina (91 mg, 0,206 mmoles), NaOAc (41 mg, 0,494 mmoles) y NH₂OH HCl (26 mg, 0,371 mmoles) en MeOH (2 ml), se agitan a t.amb. durante una noche y se reparten entre EtOAc y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (12 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 90% de EtOAc), obteniéndose 41 mg de la 7-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina en forma de sólido amarillo (rendimiento = 71%).

35 Paso 6: Se disuelve la 7-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina (41 mg, 0,147 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml). Se le añade isocianato de ciclohexilo (0,19 ml, 1,47 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 64 h, se enfría a t.amb., se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (8 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 50% de EtOAc), obteniéndose 38 mg de la 1-ciclohexil-3-[7-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea en forma de sólido blanco (rendimiento = 64%).

40 Paso 7: Se disuelve la 1-ciclohexil-3-[7-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (38 mg, 0,094 mmoles) en una solución de HCl en AcOH (1M, 1,9 ml) y se calienta a 50°C en un tubo sellado durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se disuelve en 1 ml de MeOH:H₂O:Et₃N = 8:1:1 y se le añade la etilendiamina (63 µl, 0,94 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (8 g de SiO₂, DCM/MeOH, del 0 al 5% de MeOH), obteniéndose 7 mg de la 1-ciclohexil-3-(7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea en forma de sólido blanco (rendimiento = 27%).

Ejemplo 28

Síntesis de la 1-(7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclohexil-urea



50 Paso 1: A una solución de la 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1,8 g, 9,09 mmoles) en 18 ml de DCM y 18 ml de DMF se le añade a t.amb. la NCS (1,46 g, 10,9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se reparte entre EtOAc y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose 2,98 g de la 2-bromo-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina con impurezas, en forma de aceite amarillo que se usa en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2: Se disuelve la 2-bromo-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina con impurezas en DMF (30 ml). Se le añade lentamente el NaH (del 60%, 436 mg, 10,9 mmoles). Una vez finalizada la adición se continúa agitando a t.amb. durante 30 minutos, se añade el (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (1,9 ml, 10,9 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con H₂O. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (24 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 35% de EtOAc), obteniéndose 2,62 g de la 2-bromo-7-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de líquido amarillo (rendimiento = 79% en 2 pasos).

Paso 3: Se disuelven la 2-bromo-7-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1,31 g, 3,61 mmoles), la benzhidrilidenoamina (0,67 ml, 3,97 mmoles), el Cs₂CO₃ (2,35 g, 7,22 mmoles), el Pd(OAc)₂ (81 mg, 0,361 mmoles) y el BINAP (225 mg, 0,361 mmoles) en THF (36 ml), se calientan a 100°C durante una noche, se enfrían a t.amb. y se reparten entre EtOAc y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (150 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 25% de EtOAc), obteniéndose 992 mg de la benzhidrilideno-[7-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-amina en forma de líquido amarillo (rendimiento = 59%).

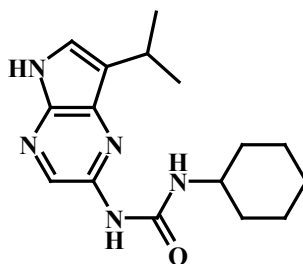
Paso 4: Se disuelven la benzhidrilideno-[7-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-amina (992 mg, 2,14 mmoles), el NaOAc (421 mg, 5,14 mmoles) y NH₂OH·HCl (268 mg, 3,85 mmoles) en MeOH (21 ml), se agitan a t.amb. durante una noche y se reparten entre EtOAc y H₂O. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (150 g de SiO₂, hexanos/EtOAc, del 0 al 50% de EtOAc), obteniéndose 202 mg de la 7-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina en forma de sólido blanco (rendimiento = 32%).

Paso 5: Se disuelve la 7-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina (100 mg, 0,335 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3,4 ml). Se le añade isocianato de ciclohexilo (0,43 ml, 3,35 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche, se enfría a t.amb. y se concentra. Se dispersa el residuo en 3 ml de tolueno, se le añade el isocianato de ciclohexilo (0,86 ml, 6,70 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y se enfría a 0°C. Se filtran los precipitados, se lavan con tolueno y se secan con alto vacío, obteniéndose 44 mg de la 1-ciclohexil-3-[7-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea en forma de sólido blanco (rendimiento = 31%).

Paso 6: Se disuelve la 1-ciclohexil-3-[7-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (44 mg, 0,104 mmoles) en una solución de HCl en AcOH (1M, 2,1 ml) y se calienta a 50°C en un tubo sellado durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se disuelve en 1 ml de MeOH:H₂O:Et₃N = 8:1:1 y se le añade la etilendiamina (69 µl, 1,04 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 5 días, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (8 g de SiO₂, DCM/MeOH del 0 al 10% de MeOH), obteniéndose 5 mg de la 1-ciclohexil-3-(7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea en forma de sólido blanco (rendimiento = 16%).

Ejemplo 29

Síntesis de la 1-(7-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclohexil-urea



Paso 1: Se disuelve la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina (1,32 g, 4,99 mmoles) en tolueno (50 ml). Se añade isocianato de ciclohexilo (6,4 ml, 49,9 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 88 h, se enfría a t.amb., se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (150 g de SiO₂, DCM/MeOH del 0 al 5% de MeOH), obteniéndose 2,67 g de la 1-ciclohexil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea con impurezas, en forma de sólido amarillo (rendimiento = 31%).

Paso 2: Se agita a t.amb. durante 4 h la mezcla de la 1-ciclohexil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (2,67 g) y el NIS (742 mg, 3,30 mmoles) en 12 ml de acetona, se filtran y se lavan con una pequeña cantidad de acetona. Se seca el sólido con alto vacío, obteniéndose 701 mg de la 1-ciclohexil-3-[7-yodo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 45% en 2 pasos).

Paso 3: Se disuelven la 1-ciclohexil-3-[7-yodo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (300 mg, 0,582 mmoles), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,33 ml, 1,75 mmoles), Cs₂CO₃ (948 mg,

2,91 mmoles) y un complejo de DCM-Pd(dppf)Cl₂ (47 mg, 0,058 mmoles) en THF (2,3 ml) y H₂O (0,7 ml). Se irradia la mezcla a 100°C con microondas durante 1 h, se enfría a t.amb. y se reparte entre EtOAc y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (24 g de SiO₂, DCM/MeOH, del 0 al 5% de MeOH), obteniéndose 131 mg de la 1-ciclohexil-3-[7-isopropenil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-urea con impurezas, en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 52%).

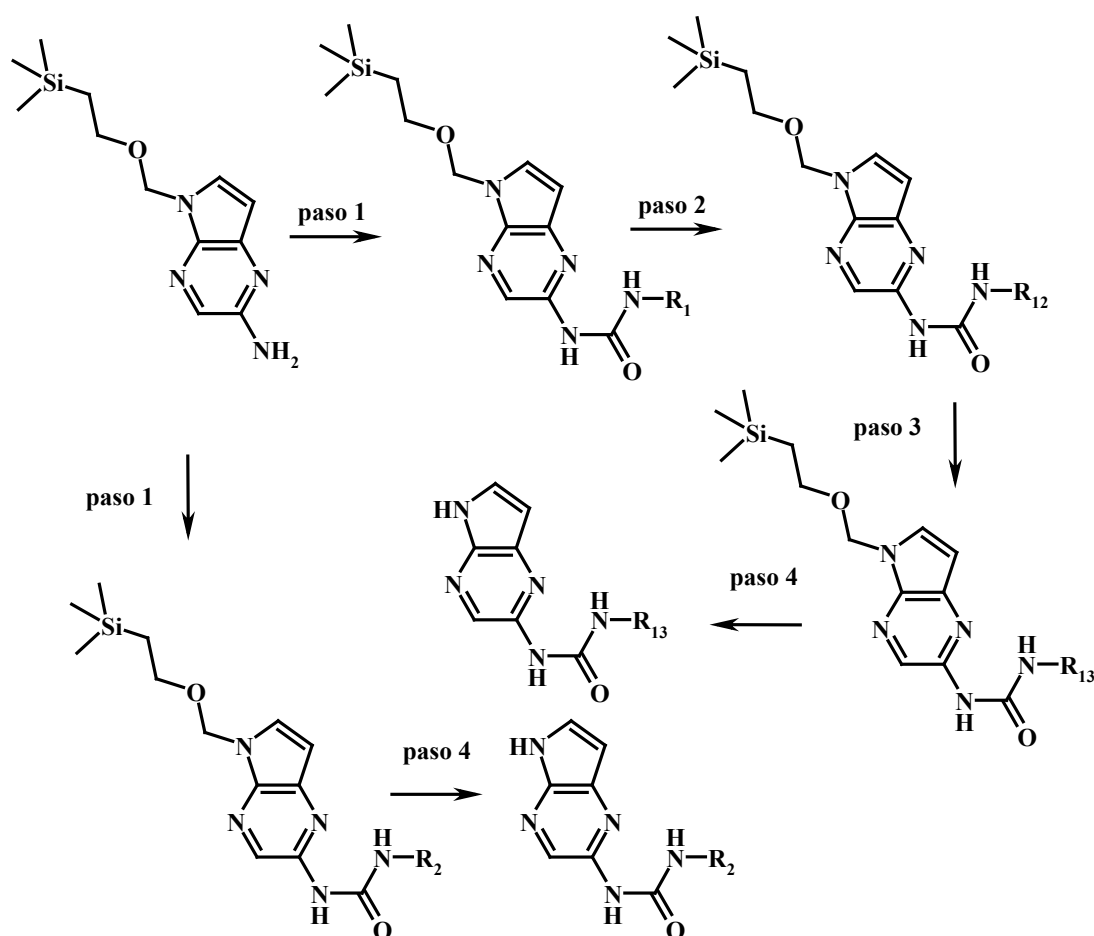
5

Paso 4: Con una presión de H₂ de 50 psi se agita durante una noche una mezcla de la 1-ciclohexil-3-[7-isopropenil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (70 mg, 0,163 mmoles) y Pd/C (17 mg, 0,016 mmoles) en MeOH (1,6 ml), se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con MeOH. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 1-ciclohexil-3-[7-isopropil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il]-urea, que se disuelve en una solución de HCl en AcOH (1M, 1,6 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C en un tubo sellado durante 2 h, se concentra a sequedad, se disuelve en 2 ml de MeOH:H₂O:Et₃N = 8:1:1 y se le añade la etilendiamina (0,11 ml, 1,63 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (8 g de SiO₂, DCM/MeOH, del 0 al 10% de MeOH), obteniéndose 9 mg de la 1-ciclohexil-3-(7-isopropil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-urea en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento = 18%).

10

15

Ejemplo 30



R₁ = sustituyente azacíclico protegido

R₁₂ = sustituyente azacíclico desprotegido

R₁₃ = sustituyente azacíclico alquilado, acilado, alcoxiacilado o sulfonilado

R₂ = sustituyente no azacíclico

Paso 1:

20 Variante A

Se disuelve el (S)-3-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,1 g, 0,378 mmoles) en DCM (3 ml). Se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,324 mmoles) y se enfría la solución ligeramente amarilla resultante en un baño de NaCl/hielo. Después de unos 20 minutos se añade fosgeno al 20% en tolueno (0,24 ml, 0,454 mmoles). Después de unos 20 minutos se le añade el clorhidrato de la (1R,2S)-2-metil-ciclohexilamina (0,068 g, 0,454 mmoles). Se

- 5 agita la mezcla resultante en el baño de NaCl/hielo durante una hora. Se añade 1 ml de MeOH, se deja calentar la mezcla a t.amb. y después se concentra. Se reparte el aceite restante entre DCM y H₂O. Se extrae la fase acuosa dos veces con DCM, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (24 g de SiO₂, DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), del 100 al 83% de DCM), obteniéndose 0,1 g de la 1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea en forma de sólido ligeramente marrón (rendimiento = 65%).
- 10 La 1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la (1S,2R)-2-metil-ciclohexilamina.
- 15 La 1-(3,3-dimetil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la 3,3-dimetil-ciclohexilamina.
- 20 La 1-espiro[2,5]oct-5-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la espiro[2,5]oct-5-ilamina racémica.
- 25 La 1-(3-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 3-metil-ciclohexilamina racémica.
- La cis-1-(6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la cis-6-metil-espiro[2,5]oct-5-ilamina racémica.
- 30 La cis-1-(2,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la cis-2,5,5-trimetil-ciclohexilamina racémica.
- 35 La 1-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la 1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilamina racémica.
- El (3R,5R)-3-metil-5-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de bencilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el diclorhidrato del (3R,5R)-3-amino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo.
- 40 La 1-(2,2-dimetil-ciclopentil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 2,2-dimetil-ciclopentilamina (obtenida según el J. Med. Chem. 44, 3764, 2001). En este caso, se efectúa la reacción a -78°C.
- 45 La endo-1-biciclo[2,2,1]hept-2-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la endo-biciclo[2,2,1]hept-2-ilamina. En este caso, se efectúa la reacción a -78°C.
- La exo-1-biciclo[2,2,1]hept-2-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la exo-biciclo[2,2,1]hept-2-ilamina. En este caso, se efectúa la reacción a -78°C.
- 50 La 1-(1-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la 1-metil-ciclohexilamina. En este caso, se efectúa la reacción a -78°C.
- 55 El (R)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el (R)-3-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. En este caso, se efectúa la reacción a -78°C.
- 60 La trans-1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclopentil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la trans-2-(3-amino-ciclopentil)-5,6-dicloro-isoindol-1,3-diona racémica. En este caso, se efectúa la reacción a -78°C.

El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 3-amino-azepano-1-carboxilato de tert-butilo racémico. En este caso, se efectúa la reacción a -78°C.

5 Ejemplo 31

Variante B:

Se emplea el THF como disolvente y se efectúa la reacción a -78°C.

10 El (R)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el (R)-3-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

15 El (S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el (S)-3-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 3-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

20 Ejemplo 33

Variante C:

No se emplea ninguna base externa y se efectúa la reacción a -78°C.

25 La cis-1-(2-etil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 2-etil-ciclohexilamina.

30 La cis-1-(2-isopropil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 2-isopropil-ciclohexilamina.

La cis-1-(1-acetil-3-metil-piperidin-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 1-(4-amino-3-metil-piperidin-1-il)-etanona.

35 La cis-1-(1-metanosulfonil-3-metil-piperidin-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 1-metanosulfonil-3-metil-piperidin-4-ilamina.

40 El cis-3-metil-4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 4-amino-3-metil-piperidina-1-carboxilato de metilo.

45 La cis-1-(2-metil-cicloheptil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 2-metil-cicloheptilamina.

50 La cis-1-(1-acetil-5-metil-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 1-(4-amino-5-metil-azepan-1-il)-etanona.

El cis-4-metil-5-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 4-amino-5-metil-azepano-1-carboxilato de tert-butilo.

55 La piridin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la piridin-2-ilmetilamina.

La piridin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la piridin-3-ilmetilamina.

60 La 1-(2-piridin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 2-piridin-2-il-etilamina.

65 La 1-(2-piridin-3-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 2-piridin-3-il-etilamina.

- 5 El 2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 2-aminometil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- 10 El 2-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 2-(2-amino-etil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- 15 El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 3-aminometil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- 20 El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 4-aminometil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- 25 El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 3-aminometil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- 30 El 2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 2-aminometil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- 35 El 2-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 2-(2-amino-etil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- Ejemplo 34
Variante D:
Se emplea como disolvente una mezcla 1:1 de DCM:THF y se efectúa la reacción a -40°C.
- 40 La 1-((3R,5R)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la 1-((3R,5R)-3-amino-5-metil-piperidin-1-il)-etanona.
- 45 El 4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 4-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- 50 El acetato de trans-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-ciclohexilmetilo racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el acetato de trans-3-amino-ciclohexilmetilo racémico.
- 55 El (S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el (S)-3-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- 60 El (S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el (S)-3-amino-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.
- El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 3-amino-azepano-1-carboxilato de tert-butilo.

El (3S,5S)-3-metil-5-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de bencilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato del (3S,5S)-3-amino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo.

5 El (3R,5R)-3-metil-5-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de bencilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato del (3R,5R)-3-amino-5-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo.

10 El 4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el 4-amino-azepano-1-carboxilato de tert-butilo.

15 La trans-1-(3-metoximetil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y la trans-3-metoximetil-ciclohexilamina racémica.

20 El (1S,3S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-ciclopentanocarboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato del (1S,3S)-3-amino-ciclopentanocarboxilato de metilo.

25 La dimetilamida del ácido trans-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-ciclohexanocarboxílico racémico se obtiene de igual manera a partir de la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina y el clorhidrato de la dimetilamida del ácido trans-3-amino-ciclohexanocarboxílico racémico.

Paso 2, desprotección del Boc

30 Se disuelve el (R)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,238 g, 0,49 mmoles) en 2,5 ml de MeOH y se enfría a 0°C. Se añade por goteo el cloruro de acetilo (0,69 ml, 9,7 mmoles), una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 2 h. Se elimina el disolvente con vacío, se trata el residuo con tolueno y se concentra a sequedad. Se repite el proceso dos veces más y se somete el matraz a alto vacío, obteniéndose el diclorhidrato de la 1-(R)-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea, que se usa tal cual en el paso siguiente.

35 El diclorhidrato de la 1-(S)-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del (S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

40 El diclorhidrato de la piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

45 El diclorhidrato de la piperidin-4-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del 4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

El diclorhidrato de la 1-(S)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del (S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.

50 El diclorhidrato de la azepan-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepan-1-carboxilato de tert-butilo.

55 El diclorhidrato de la azepan-4-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del 4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

60 El diclorhidrato de la cis-1-(4-metil-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 4-metil-5-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de tert-butilo. En este caso se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 horas en lugar de 2 horas.

65 El diclorhidrato de la 1-piperidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico.

5 El diclorhidrato de la 1-piperidin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. En este caso se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 horas en lugar de 2 horas.

10 El diclorhidrato de la 1-piperidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico.

El diclorhidrato de la 1-(2-piperidin-3-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 3-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico.

15 El diclorhidrato de la piperidin-4-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del 4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. En este caso se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 horas en lugar de 2 horas.

20 El diclorhidrato de la 1-(2-piperidin-4-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del 4-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

25 El diclorhidrato de la 1-pirrolidin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico.

30 El diclorhidrato de la 1-pirrolidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico. En este caso se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 6 horas en lugar de 2 horas.

35 El diclorhidrato de la 1-(2-pirrolidin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 2-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico. En este caso se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 6 horas en lugar de 2 horas.

40 La sal diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del (R)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.

45 El diclorhidrato de la 1-azepan-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de tert-butilo.

45 Paso 2, desprotección del Cbz

50 Se agita a t.amb. con presión de hidrógeno (1 atm) durante 2 horas una mezcla del (3R,5R)-3-metil-5-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,04 g, 1,93 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (0,15 g) en 20 ml de EtOH y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, de color marrón oscuro, obteniéndose 0,76 g de la 1-((3R,5R)-5-metil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (>95%).

55 La 1-((3S,5S)-5-metil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del (3S,5S)-3-metil-5-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de bencilo.

Paso 3, acilación

Ejemplo 35

Variante A

60 Se suspende el diclorhidrato de la piperidin-4-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,073 g, 0,158 mmoles) en DCM (1 ml) y se le añade piridina (0,045 ml, 0,55 mmoles). Se añade anhídrido acético (0,018 ml, 0,19 mmoles) y se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche. Se evapora el disolvente. Se purifica el aceite restante por cromatografía a través de SiO₂ (12 g de SiO₂, DCM:MeOH, del 0 al 5% de MeOH), obteniéndose 0,053 g de la 1-(1-acetil-piperidin-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea en forma de espuma blanca mate (rendimiento = 78%).

65

La 1-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

5 La 1-(1-acetil-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

10 La 1-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(S)-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

15 La 1-((R)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(R)-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

20 La 1-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(S)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

La 1-((3R,5R)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-((3R,5R)-5-metil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

25 La 1-(1-acetil-piperidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

30 La 1-[2-(1-acetil-piperidin-2-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-piperidin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

35 La 1-(1-acetil-piperidin-3-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

40 La 1-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-4-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

La 1-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-piperidin-4-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

45 La 1-(1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-pirrolidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

50 La 1-[2-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-pirrolidin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

Ejemplo 36

Variante B

55 Se disuelve la piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,150 g, 0,38 mmoles) en 2 ml de DCM y se le añade piridina (0,120 ml, 1,54 mmoles). Se añade por goteo cloruro de propionilo (0,05 ml, 5,4 mmoles) a la solución y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM y se trata con una solución saturada de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa con DCM, se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ empleando DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), 75% de DCM), obteniéndose
60 0,130 g de la 1-(1-propionil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (rendimiento = 76%).

La 1-(1-isobutiril-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de isobutirilo.

5 La 1-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de isovalerilo.

10 La 1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de ciclopropanocarbonilo. Se emplea la DIPEA como base en lugar de la piridina.

15 La 1-[1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de ciclopropil-acetilo. Se emplea la DIPEA como base en lugar de piridina.

La 1-(1-acetil-azepan-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-azepan-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica y el cloruro de acetilo.

20 La 1-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de acetilo.

Ejemplo 37

25 Variante C

Se añade a t.amb. la DIPEA (0,082 ml, 0,47 mmoles) a una mezcla del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,066 g, 0,142 mmoles), ácido 3,3,3-trifluorpropiónico (0,015 ml, 0,171 mmoles), EDCI (0,033 g, 0,171 mmoles) y HOBt monohidratado (0,026 g, 0,171 mmoles) en 1 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 24 horas y se reparte entre H₂O y DCM. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de SiO₂ (DCM/(DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), 80% de DCM), obteniéndose 0,04 g de la 1-[1-(3,3,3-trifluor-propionil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (rendimiento = 56%).

35 La 1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el ácido cianoacético.

Ejemplo 38

40 Paso 3. Alcoxiacilación

Se suspende el diclorhidrato de la piperidin-4-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,07 g, 0,151 mmoles) en DCM (1,5 ml) y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmoles). Se le añade el cloroformiato de metilo (0,018 ml, 0,227 mmoles) y se agita la solución resultante a t.amb. Después de 4 horas se evapora el disolvente. Se purifica el aceite restante por cromatografía a través de SiO₂ (11 g de SiO₂, DCM/MeOH, del 0 al 4% de MeOH). Se obtiene 0,052 g del 4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de metilo en forma de espuma ligeramente marrón (rendimiento = 76%).

50 El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

El 4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-azepan-4-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

55 El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de etilo se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

60 El (S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del triclóhidrato de la 1-(S)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

El cis-4-metil-5-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la cis-1-(5-metil-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

5 El 2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

10 El 2-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-piperidin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

15 El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

20 El 4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-4-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

El 4-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-piperidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-piperidin-4-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

25 El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-pirrolidin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

30 El 2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-pirrolidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

35 El 2-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-pirrolidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-pirrolidin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

40 El 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-azepan-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

El (R)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

45 Ejemplo 39

Paso 3. Sulfonilación

Se suspende el diclorhidrato de la piperidin-4-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,073 g, 0,158 mmoles) en DCM (1 ml) y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,55 mmoles). Se le añade el cloruro de metanosulfonilo (0,015 ml, 0,19 mmoles) y se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche. Se evapora el disolvente. Se purifica el semi-sólido restante por cromatografía a través de SiO₂ (12 g de SiO₂, DCM/MeOH, del 0 al 4% de MeOH). Se obtienen 0,065 g de la 1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 88%).

55 La 1-[(1-metanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de metanosulfonilo.

60 La 1-[(1-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de etanosulfonilo.

La 1-[(1-propanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de etanosulfonilo.

65

La 1-((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(S)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de metanosulfonilo.

- 5 La 1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la (S)-1-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de propano-1-sulfonilo.

- 10 La 1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la (S)-1-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo.

- 15 La 1-[1-(propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-azepan-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de propano-1-sulfonilo.

- 20 La 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-azepan-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo.

La 1-[(3S,5S)-5-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(3S,5S)-5-metil-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de propano-1-sulfonilo.

- 25 La 1-[(3S,5S)-5-metil-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(3S,5S)-5-metil-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo.

- 30 La 1-(1-metanosulfonil-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-azepan-4-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de metanosulfonilo.

- 35 La 1-[1-(3-metil-butano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de 3-metil-butano-1-sulfonilo.

- 40 La 1-[1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de 3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonilo.

La 1-[(S)-1-(2,2-dimetil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la (S)-1-piperidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de 2,2-dimetil-propano-1-sulfonilo.

- 45 La cis-1-(1-metanosulfonil-5-metil-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la cis-1-(5-metil-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica y el cloruro de metanosulfonilo.

- 50 La 1-(1-metanosulfonil-piperidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica y el cloruro de metanosulfonilo.

- 55 La 1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-2-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-piperidin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica y el cloruro de metanosulfonilo.

La 1-(1-metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica y el cloruro de metanosulfonilo.

- 60 La 1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato 1-piperidin-4-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de metanosulfonilo.

La 1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-piperidin-4-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de metanosulfonilo.

5 La 1-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-pirrolidin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de metanosulfonilo.

10 La 1-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-pirrolidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de metanosulfonilo.

15 La 1-(1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-pirrolidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de etanosulfonilo.

20 La 1-[1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-pirrolidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de propano-2-sulfonilo.

La 1-[1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-pirrolidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de propano-1-sulfonilo.

25 La 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-pirrolidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo.

30 La 1-[2-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-pirrolidin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de metanosulfonilo.

35 La 1-[(R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la sal diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de propano-2-sulfonilo.

40 La 1-[(R)-1-(metanosulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la sal diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de metanosulfonilo.

La 1-[(R)-1-(trifluormetanosulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la sal diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de trifluormetanosulfonilo.

45 La 1-[(R)-1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la sal diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de 3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonilo.

50 La 1-[(R)-1-(etanosulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la sal diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de etanosulfonilo.

55 La 1-[(R)-1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la sal diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de propano-1-sulfonilo.

La 1-[(R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la sal diclorhidrato de la 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea y el cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo.

60 La 1-(1-metanosulfonil-azepan-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-azepan-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica y el cloruro de metanosulfonilo.

65 Ejemplo 40

Paso 3. Alquilación

Se añade a 0°C la DIPEA (0,13 ml, 0,732 mmoles) a una suspensión del diclorhidrato de la 1-piperidin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,080 g, 0,198 mmoles) en 10 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 15 minutos y se le añade el triflato de 2,2,2-trifluoretilo (0,056 ml, 0,396 mmoles).

5 Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y después se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de SiO₂, obteniéndose 0,053 mg de la 1-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-2-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica (rendimiento = 55%).

10 La 1-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

15 La 1-[2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-piperidin-3-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

20 La 1-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-piperidin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

La 1-[2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidin-2-il]-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del diclorhidrato de la 1-(2-pirrolidin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

25 Paso 4:

Ejemplo 41

Variante A

30 Se disuelve la 1-[(S)-1-(2,2-dimetil-propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,045 g, 0,086 mmoles) en HCl 1M en ácido acético (0,9 ml) y se agita a 60°C. Después de 1,5 horas se evapora el disolvente y se seca el residuo con alto vacío. Se recoge el aceite restante con MeOH:H₂O:EtN = 8:1:1 (0,9 ml) y se le añade la etilendiamina (0,029 ml, 0,429 mmoles). Se agita la solución amarilla a t.amb. durante una noche. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (8 g de SiO₂, DCM:MeOH, del 0 al 5% de MeOH), obteniéndose 0,025 g de la 1-[(S)-1-(2,2-dimetil-propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 74%).

35 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-urea.

40 La 1-[1-(3-metil-butano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(3-metil-butano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

45 La 1-(1-acetil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-acetil-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

La 1-(1-metanosulfonyl-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-metanosulfonyl-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

50 El 4-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del 4-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo.

El 3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de etilo se obtiene de igual manera a partir del 3-[3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido]-piperidina-1-carboxilato de etilo.

55 El (S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir de la 1-(S)-pirrolidin-3-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

La 1-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

60 La 1-[(3S,5S)-5-metil-1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(3S,5S)-5-metil-1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

- La 1-[(3S,5S)-5-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(3S,5S)-5-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 5 La 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 10 La 1-[1-(propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 15 La 1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 20 La 1-((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 25 La 1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-((S)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((S)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 30 El 4-[3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del 4-[3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo.
- 35 La 1-[1-(butano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(butano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-[1-(etanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[[1-(etanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 40 La 1-[(1-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 45 La 1-(1-acetil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-acetil-piperidin-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 50 La 1-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 55 La 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 60 La 1-((3S,5S)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((3S,5S)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La trans-1-(3-metoximetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la trans-1-(3-metoximetil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

- 5 La 1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. El isómero menor trans-1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se separa del isómero mayor cis por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos realizada en un aparato Berger MultiGram II (TharSFC) con una columna Chiralcel OD-H de SFC preparativa (30 mm x 250 mm de diámetro interior, relleno de 5 micras), 70% de CO₂/30% de MeOH, con un caudal de 70 ml/min. Se disuelve el producto en MeOH al 100% hasta una concentración estimada de 20 mg/ml.
- 10 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-espiro[2,5]oct-5-il-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-espiro[2,5]oct-5-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 15 La trans-1-(3-hidroximetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir del acetato de trans-3-[3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido]-ciclohexilmetilo. Durante el paso final del paso 4 se calienta la mezcla reaccionante a 45°C durante una noche para hidrolizar completamente el acetato.
- 20 La 1-[(S)-1-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(S)-1-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 25 La 1-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
La 1-((R)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((R)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-(1-propionil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-propionil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 30 La 1-(1-isobutiril-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-isobutiril-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 35 La 1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 40 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(1-trifluormetanosulfonil-piperidin-3-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-trifluormetanosulfonil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2,2,2-trifluor-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 45 La 1-[1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 50 La 1-((R)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((R)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-[(R)-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(R)-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 55 La 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- 60 La 1-((3R,5R)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((3R,5R)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.
- La 1-[1-(metanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(metanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. Se omite la etilenodiamina en el segundo paso.

El 3-{3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido}-piperidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-piperidina-1-carboxilato de metilo. Se omite la etilendiamina en el segundo paso.

5 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(3,3,3-trifluor-propionil)-piperidin-3-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(3,3,3-trifluor-propionil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. Se omite la etilendiamina en el segundo paso.

10 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. Se omite la etilendiamina en el segundo paso.

15 La 1-(1-acetil-piperidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-acetil-piperidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

20 El 2-{{3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido}-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del 2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de metilo. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

25 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-2-ilmetil]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-2-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

La 1-[2-(1-acetil-piperidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-(1-acetil-piperidin-2-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

30 La 1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-2-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

35 El 2-{2-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del 2-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-piperidina-1-carboxilato de metilo. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

40 La 1-(1-acetil-piperidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-acetil-piperidin-3-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

45 La 1-(1-metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

50 El 3-{{3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido}-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de metilo. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilmetil]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

55 El 3-{{3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido}-metil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del 3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo racémico. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

60 El 2-{{3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido}-metil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del 2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

La 1-(1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

5 La 1-[2-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

10 La 1-[2-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

15 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidin-2-il]-etil]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidin-2-il]-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

20 La 1-(1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5,5 horas en lugar de 1,5 horas.

25 La 1-[1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5,5 horas en lugar de 1,5 horas.

30 La 1-[1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5,5 horas en lugar de 1,5 horas.

35 La 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 5,5 horas en lugar de 1,5 horas.

40 La metilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclopentanocarboxílico se obtiene de igual manera a partir de la metilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido]-ciclopentanocarboxílico. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 3 horas en lugar de 1,5 horas.

45 La etilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclopentanocarboxílico se obtiene de igual manera a partir de la etilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido]-ciclopentanocarboxílico. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 3 horas en lugar de 1,5 horas.

50 La dimetilamida del ácido trans-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclohexanocarboxílico racémico se obtiene de igual manera a partir de la dimetilamida del ácido trans-3-[3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido]-ciclohexanocarboxílico racémico. En este caso, el primer paso de desprotección se efectúa durante 3 horas en lugar de 1,5 horas.

La 1-(2,2-dimetil-ciclopentil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(2,2-dimetil-ciclopentil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

55 La 1-[(R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

La 1-((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

60 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-((R)-1-trifluormetanosulfonil-pirrolidin-3-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((R)-1-trifluormetanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

65 La 1-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

La 1-[(R)-1-(propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(R)-1-(propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

5 La 1-[(R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

10 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[(R)-1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(R)-1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

15 El (R)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del (R)-3-[3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo.

La 1-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

20 La 1-(1-acetil-azepan-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-acetil-azepan-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

El 3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del 3-[3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo racémico.

25 La 1-(1-metanosulfonyl-azepan-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-metanosulfonyl-azepan-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

La endo-1-biciclo[2,2,1]hept-2-il-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la endo-1-biciclo[2,2,1]hept-2-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

30 La exo-1-biciclo[2,2,1]hept-2-il-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la exo-1-biciclo[2,2,1]hept-2-il-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

La 1-(1-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

35

Ejemplo 42

Variante B

Se suspende la 1-(3-metil-tetrahydro-piran-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,065 g, 0,16 mmoles) en MeOH y se enfría a 0°C. A esta temperatura se le añade el cloruro de acetilo (0,4 ml).

40 Una vez finalizada la adición se deja calentar la solución anaranjada y se agita a 40°C durante una noche. Se evapora el disolvente y se seca el sólido restante con alto vacío. Se recoge el sólido anaranjado en MeOH:H₂O:Et₃N = 8:1:1 y se agita a t.amb. durante 1 hora. Se evapora el disolvente. Se absorbe el sólido blanco mate resultante sobre SiO₂ y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (12 g de SiO₂, DCM/mágico (DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), del 0 al 25% del mágico). Se obtienen 0,023 g de la cis-1-(3-metil-tetrahydro-piran-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea en forma de sólido blanco mate, rendimiento = 52%.

45

La cis-1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. Se realiza una cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) preparativa después de la cromatografía flash a través de SiO₂ y se aísla también el isómero trans-1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea menos importante. La purifica se realiza en una columna de SFC preparativa del tipo CHiralcel OD-H en un aparato Berger MultiGram II (TharSFC) (30 mm x 250 mm de diámetro interior, relleno de 5 micras), 70% de CO₂/30% de MeOH con un caudal de 70 ml/min. Se disuelve el material en metanol 100% hasta una concentración estimada de 20 mg/ml.

50 La cis-1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(2,5,5-trimetil-ciclohexil)-urea racémica se obtiene a partir de la cis-1-(2,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica.

60 La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-etil]-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se realiza durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

La 1-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se realiza durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

65

La 1-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilmetil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se realiza durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

5 El 4-{[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del 4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureidometil}-piperidina-1-carboxilato de metilo. En este caso, el primer paso de desprotección se realiza durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

10 La 1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-ilmetil]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-ilmetil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, el primer paso de desprotección se realiza durante 5 horas en lugar de 1,5 horas.

15 La 1-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil]-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

15 La 1-[2-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-etil]-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

20 El 4-{2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo se obtiene de igual manera a partir del 4-(2-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-etil)-piperidina-1-carboxilato de metilo.

Ejemplo 43

Variante C

25 Se disuelve la 1-(3,3-dimetil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,095 g, 0,227 mmoles) en HCl 1M en ácido acético (2 ml, 2,04 mmoles) y se agita la solución amarilla resultante a 50°C durante 1,5 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con 2 ml de H₂O y se basifica con NaOH 3M. Se forma un precipitado de color ligeramente amarillo. Se evapora el disolvente. Se recoge el sólido amarillo en MeOH:H₂O:Et₃N = 8:1:1 y se agita a t.amb. durante 1 hora. Se absorbe la mezcla sobre SiO₂ y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (12 g de SiO₂, DCM/mágico (DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1), del 0 al 35% del mágico), obteniéndose 0,023 g de la 1-(3,3-dimetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 35%).

35 La 1-(3-etil-ciclohexil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(3-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea.

40 La cis-1-(1-metanosulfonyl-4-metil-azepan-5-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de este modo a partir de la 1-(1-metanosulfonyl-3-metil-azepan-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, la mezcla reaccionante se neutraliza con NaOH acuoso 1M en lugar de 3M y se extrae la mezcla reaccionante en bruto con EtOAc.

45 El cis-4-metil-5-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de este modo a partir del 3-metil-4-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-azepano-1-carboxilato de metilo. En este caso, se neutraliza la mezcla reaccionante con NaOH acuoso 1M en lugar de 3M y se extrae la mezcla reaccionante en bruto con EtOAc.

50 La 1-[2-(1-acetil-piperidin-3-il)-etil]-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-(1-acetil-piperidin-3-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, se agita la mezcla reaccionante durante 5 horas en lugar de 1,5 horas, se neutraliza con NaOH acuoso 2M en lugar de 3M y se extrae con EtOAc.

55 La 1-(1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso, se agita la mezcla reaccionante durante 5 horas en lugar de 1,5 horas, se neutraliza con NaOH acuoso 2M en lugar de 3M y se extrae con EtOAc.

Ejemplo 44

Variante D

60 Se disuelve la 1-(6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,1 g, 0,233 mmoles) en fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (4,6 ml, 4,6 mmoles) y se le añade la etilenodiamina (0,31 ml, 4,6 mmoles). Se agita la solución resultante a 70°C durante 5 horas. Se evapora la mayor parte del disolvente. Se reparte el residuo entre H₂O y EtOAc. Se extrae la fase acuosa 2x con EtOAc; se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el sólido restante por cromatografía a través de SiO₂ (23 g de SiO₂, DCM:MeOH, del 0 al 5% de MeOH). El análisis por RMN de la espuma blanca mate indica ~18% del isómero trans. Se separa el isómero cis mayoritario del isómero trans por CCF preparativa (DCM:MeOH, un 5% de

- MeOH). Finalmente se aíslan 0,018 g de los dos enantiómeros cis (rendimiento = 51%), cis-1-(6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea, por cromatografía preparativa de líquidos supercríticos realizada en una columna SFC preparativa del tipo Chiralcel OD-H (30 mm x 250 mm de diámetro interior, relleno de 5 micras) en un aparato Berger MultiGram II (TharSFC), 70% de CO₂/30% de MeOH con un caudal de 70 ml/min. Se disuelve el material en metanol 100% hasta una concentración estimada de 20 mg/ml.
- 5
- La 1-(1-ciclopropilmetanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-(1-ciclopropilmetanosulfonil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 10
- La 1-(1-ciclopropilsulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir del 1-(1-ciclopropilsulfonil-piperidin-3-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 15
- La 1-[(R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 20
- La 1-[(S)-1-(3-metil-oxetan-3-ilmetanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(S)-1-(3-metil-oxetan-3-ilmetanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 25
- La 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[(S)-1-(1-trifluormetil-ciclopropilmetanosulfonil)-piperidin-3-il]-urea se obtiene de igual manera a partir de la 1-[(S)-1-(1-trifluormetil-ciclopropilmetanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 30
- La cis-1-(2-etil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de este modo a partir de la cis-1-(2-etil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 35
- La cis-1-(2-isopropil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de este modo a partir de la cis-1-(2-isopropil-ciclohexil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 40
- La cis-1-(1-acetil-3-metil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de este modo a partir de la cis-1-(1-acetil-3-metil-piperidin-4-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 45
- El cis-3-metil-4-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de este modo a partir del cis-3-metil-4-[3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 50
- La cis-1-(2-metil-cicloheptil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de este modo a partir de la cis-1-(2-metil-cicloheptil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 55
- La cis-1-(1-acetil-4-metil-azepan-5-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de este modo a partir de la 1-(1-acetil-4-metil-azepan-5-il)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación.
- 60
- La piridin-2-ilmetil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de este modo a partir de la 1-piridin-2-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación, pero el producto final se lava con hexanos/EtOAc, un 5% de EtOAc.
- 65
- La piridin-3-ilmetil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de este modo a partir de la 1-piridin-3-ilmetil-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación, pero el producto final se lava con hexanos/EtOAc, un 5% de EtOAc.
- La 1-(2-piridin-2-il-etil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de este modo a partir de la 1-(2-piridin-2-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación, pero el producto final se lava con hexanos/EtOAc, un 5% de EtOAc.

La 1-(2-piridin-3-il-etil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea se obtiene de este modo a partir de la 1-(2-piridin-3-il-etil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se omite el segundo paso de purificación, pero el producto final se lava con hexanos/EtOAc, un 5% de EtOAc.

5 La 1-(1-metanosulfonil-piperidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de este modo a partir de la 1-(1-metanosulfonil-piperidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea racémica. En este caso se omite el segundo paso de purificación.

10 La 1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-etil]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir de la 1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-etil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso, se agita la mezcla reaccionante durante 16 horas en lugar de 5 horas y se omite el segundo paso de purificación.

15 El 3-{2-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo racémico se obtiene de igual manera a partir del 3-(2-[3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido]-etil)-piperidina-1-carboxilato de metilo. En este caso, se agita la mezcla reaccionante durante 16 horas en lugar de 5 horas y se omite el segundo paso de purificación.

20 La 1-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea racémica se obtiene de igual manera a partir del 1-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea. En este caso se agita la mezcla reaccionante durante 7,5 horas en lugar de 5 horas y se omite el segundo paso de purificación.

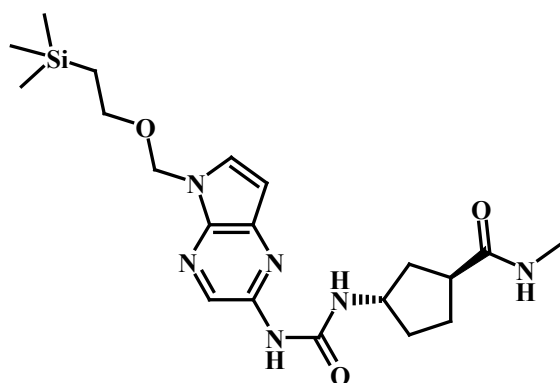
25 Ejemplo 45

Variante E

Se agita a 85°C durante 24 horas una mezcla de 1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidin-3-il]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,09 g, 0,197 mmoles) y tetrafluorborato de litio (0,184 g, 1,967 mmoles) en 2 ml de una mezcla 9/1 de acetonitrilo y H₂O y después se enfría a t.amb. (casi no queda disolvente). Se diluye la mezcla reaccionante en 2 ml de una mezcla 9/1 de acetonitrilo y H₂O, se le añade la etilendiamina (0,066 ml, 0,983 mmoles), se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 3 horas y después se concentra. Se reparte el residuo entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se adsorbe el residuo casi insoluble sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de SiO₂ (DCM/ [DCM:MeOH:NH₄OH = 60:10:1], del 90% al 0% de DCM), obteniéndose 0,008 g de la (1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea (rendimiento = 14%).

Ejemplo 46

40 Síntesis de la metilamida del ácido (1S,3S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-ciclopentanocarboxílico



45 Paso 1: Se agita a t.amb. durante 24 horas una mezcla de (1S,3S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-ciclopentanocarboxilato de metilo (0,324 g, 0,75 mmoles) y LiOH (0,036 g, 0,91 mmoles) en 2 ml de THF, 2 ml de H₂O y 0,5 ml de MeOH. Se concentra la mezcla reaccionante, obteniéndose un sólido ceroso. Se tritura el sólido en bruto con H₂O y se suspende en acetato de etilo. Se concentra la suspensión a sequedad, obteniéndose el ácido (1S,3S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-ciclopentanocarboxílico que se emplea tal cual para el paso siguiente.

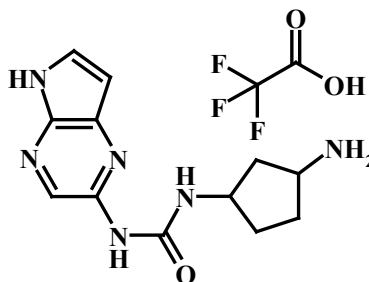
50 Paso 2: Se añade la DIPEA (0,02 ml, 0,11 mmoles) a t.amb. a una mezcla del ácido (1S,3S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}ciclopentanocarboxílico (0,075 g, 0,179 mmoles), clorhidrato de

metilamina (0,024 g, 0,355 mmoles) y EDCI (0,051 g, 0,266 mmoles) en 1 ml de DCM. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 16 horas y después se reparte entre H₂O y DCM. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de SiO₂ (DCM/MeOH, del 0 al 10% de MeOH), obteniéndose 0,06 g de la metilamida del ácido (1S,3S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-ciclopentanocarboxílico (rendimiento = 76%).

La etilamida del ácido (1S,3S)-3-{3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-ureido}-ciclopentanocarboxílico se obtiene de igual manera empleando HATU en lugar de EDCI y DMF en lugar de DCM.

Ejemplo 47

Síntesis del trifluoracetato de la trans-1-(3-amino-ciclopentil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea



Paso 1: En un matraz secado en la estufa se introducen la 5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamina (0,118 g, 0,45 mmoles), la DIPEA (0,275 ml, 1,58 mmoles) y 5 ml de DCM y en atmósfera N₂ se enfría el matraz en un baño de hielo seco-acetona. Se añade una solución de fosgeno al 20% en tolueno (0,284 ml, 0,54 mmoles), se agita la solución de color rojo púrpura durante 20 minutos y se calienta a -20°C. Se añade una solución de la trans-2-(3-amino-ciclopentil)-5,6-dicloro-isoindol-1,3-diona (0,143 g, est. 0,5 mmoles, mezcla con el derivado monoclorado) en 8 ml de DMF, se agita durante 60 minutos, se trata con MeOH y se concentra con vacío. Se mezcla el residuo con MeOH, se filtra, se enjuaga el sólido con MeOH y se seca con vacío, obteniéndose la trans-1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclopentil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,196 g, rendimiento = 75%).

Paso 2: Se disuelve la trans-1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclopentil]-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,288 g, 0,50 mmoles) por calentamiento en DMF (10 ml) y se coloca sobre un baño de aceite a 45°C. Se conecta el matraz al vacío y se neutraliza el vacío con nitrógeno, tres veces. Con una jeringuilla se añade la hidrazina (0,16 ml, 5,1 mmoles). Pasados 30 minutos se añade el AcOH (0,6 ml), se calienta la mezcla durante 30 minutos y después se concentra. Se añade el MeOH, se filtra y se concentra el líquido filtrado. Se añade H₂O, se filtra y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía de columna en fase inversa (del 20 al 80% de MeOH en AcOH al 0,1% en agua), obteniéndose la trans-1-(3-amino-ciclopentil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,134 g, rendimiento = 60%).

Paso 3: En un matraz se introduce la trans-1-(3-amino-ciclopentil)-3-[5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]-urea (0,057 g, 0,127 mmoles) en HCl 1 M en AcOH (1,3 ml), se calienta sobre un baño de aceite a 65°C durante 2 horas, después a 80°C durante 100 minutos y finalmente se concentra con vacío. Al residuo se le añaden el MeOH (2 ml), H₂O (1 ml) y una solución acuosa 2M de dimetilamina (2 ml), se agita durante 165 minutos y se concentra con vacío. Se purifica por cromatografía de columna en fase inversa (MeOH/AcOH al 1 % en agua), se concentra con vacío y se purifica de nuevo con (MeOH/TFA al 1 % en agua), obteniéndose el trifluoracetato de la trans-1-(3-amino-ciclopentil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea (0,014 g, rendimiento = 29%).

Información sobre el ensayo de la JAK

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

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

JAK1: Dominio (866-1154) de quinasa humana recombinante de Invitrogen (n° de cat. PV4774)

JAK3: Dominio (810-1124) de quinasa humana recombinante de preparada propia de Roche Palo Alto

JAK2: Dominio (808-1132) de quinasa humana recombinante de Millipore (n° de cat. 14-640)

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

Las condiciones de ensayo aplicadas se describen a continuación:

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

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

Método experimental

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

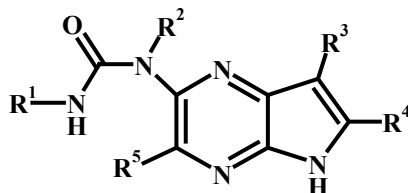
- 5 Se diluyen los compuestos en serie con DMSO 100% por ejemplo 10x de la concentración inicial de 1 mM. La concentración final de DMSO en la reacción es del 10%.
- 10 Se preincuban los compuestos con la enzima (0,1 nM JAK3, 1 nM JAK2, 5 nM JAK1) durante 10 minutos.
- 10 Se inician las reacciones por adición de un cóctel de dos sustratos (ATP y péptido premezclados en el tampón de quinasa JAK). En los ensayos JAK2/JAK3 se utilizan el ATP y el péptido en concentraciones de 1,5 μ M y 50 μ M, respectivamente.
- 15 La duración del ensayo de la JAK2 y JAK3 es de 20 minutos. El ensayo de la JAK1 dura 45 minutos. En las tres enzimas se terminan las reacciones por adición de 0,5M EDTA a una concentración final de 100 mM.
- 20 Se vierten 25 μ l de las reacciones terminadas sobre 150 μ l de una suspensión al 7,5% (v/v) de estreptavidina-esferillas recubiertas con Sepharose en 1x solución salina tamponada con fosfato sin $MgCl_2$ y sin $CaCl_2$ que contiene 50mM de EDTA en placas filtro MultiScreen-BV 1,2 μ m de 96 hoyos.
- 25 Después de una incubación de 30 minutos se lavan las esferillas en vacío con los tampones siguientes:
de 3 a 4 lavados con 200 μ l de NaCl 2M;
de 3 a 4 lavados con 200 μ l de NaCl 2M más 1% (v/v) de ácido fosfórico;
1 lavado con agua.
- Se secan las placas de los lavados en una estufa a 60°C durante 1-2 horas.
- 30 Se añaden 70 μ l de líquido de centelleo Microscint 20 a cada hoyo de las placas filtro y después de una incubación de 30 minutos se miden las cuentas radiactivas en un contador de centelleo de microplacas Perkin Elmer.
- Los resultados IC_{50} representativos se recogen en la siguiente tabla II.

Tabla II

Compuesto	IC_{50} h-jak3-sf21-c: sin aditivos (μ M)
I-1	0,5834
I-4	0,1422
I-6	0,3264
I-7	0,1155
I-8	0,456
I-10	0,144
I-13	0,7988
I-77	0,0527
I-86	0,6321
I-87	0,0361
I-108	0,1205
I-109	0,1016
I-113	0,0546
I-135	0,0415
I-136	0,1184
I-137	0,1119
I-138	0,2493
I-139	0,312
I-140	0,0299

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

5 en la que:

R¹ es (1) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'}, (2) cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'}, (3) cicloalquil-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'}, (4) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'}, (5) fenil-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'}, (6) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'}, (7) heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'}, (8) heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'}, (9) heteroaril-alquilo C₁-C₆ o (10) espirocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'};

R^{1'} es halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, amino, -C(=O)N(R^{1a})₂, -C(=O)O(R^{1a}), -C(=O)(R^{1a}), -S(=O)₂(R^{1a}), oxo, ciano, sulfonamido o cicloalquilo o espirocicloalquilo;

15 cada R^{1a} es H o R^{1b};

R^{1b} es (1) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1b'}, (2) haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (3) alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (4) alquileno C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (5) hidroxilo-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (6) ciano-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (7) cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (8) cicloalquil-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (9) espirocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (10) espirocicloalquil-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (11) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (12) heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, (13) espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'}, o (14) espiroheterocicloalquil-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b'};

25 R^{1b'} es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o hidroxilo-alquilo C₁-C₆;

R² es H o alquilo C₁-C₆; y

R³, R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre el grupo formado por H, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₆, fenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1'};

35 R^{1'} es halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, amino, -C(=O)N(R^{1a})₂, -C(=O)O(R^{1a}), -C(=O)(R^{1a}), -S(=O)₂(R^{1a}), oxo, ciano, sulfonamido, cicloalquilo o espirocicloalquilo;

cada R^{1a} es H o R^{1b};

40 R^{1b} es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquileno C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, ciano-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₆, espirocicloalquilo, espirocicloalquil-alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, espiroheterocicloalquilo o espiroheterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1b'};

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

45 R² es H o alquilo C₁-C₆; y

R³, R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre el grupo formado por H, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

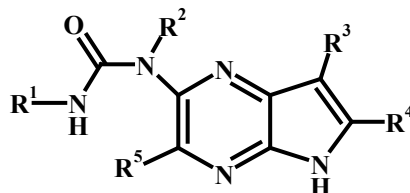
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en el que R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R¹ es cicloalquilo, R¹ es con preferencia ciclohexilo.

55 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R¹ es metilo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R¹ es cicloalquil-alquilo C₁-C₆;
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R¹ es fenil-alquilo C₁-C₆, R¹ es con preferencia feniletilo.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula II



II

en la que:

- R¹ es cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1'};
- R^{1'} es halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, amino, -C(=O)N(R^{1a})₂, -C(=O)O(R^{1a}), -C(=O)(R^{1a}), -S(=O)₂(R^{1a}), oxo, ciano, sulfonamido, cicloalquilo o espirocicloalquilo;
- cada R^{1a} es H o R^{1b};
- R^{1b} es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilenilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, ciano-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₆, espirocicloalquilo, espirocicloalquil-alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, espiroheterocicloalquilo o espiroheterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1b'};
- R^{1b'} es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o hidroxilo-alquilo C₁-C₆;
- R² es H o alquilo C₁-C₆; y cada uno de R³, R⁴ y R⁵ se elige con independencia entre el grupo formado por H, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de reivindicación 8, en el que R² es H, R³ es H, R⁴ es H y R⁵ es H.
10. El compuesto según la reivindicación 8 y 9, en el que R¹ es heterocicloalquilo.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 8 a 10, en el que R¹ es piperidina.
12. El compuesto según la reivindicación 8 ó 9, en el que R¹ es heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆.
13. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
- 1-ciclohexil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-fenil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-ciclopentil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-cicloheptil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-bencil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-ciclohexilmetil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-(2-cloro-fenil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-((R)-1-fenil-etil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-fenetil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-((S)-1-fenil-etil)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-o-tolil-urea;
- 1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea;
- 1-etil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-tert-butil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-isopropil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- [3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-acetato de etilo;
- N-metil-2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-acetamida;
- (S)-3-metil-2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-butirato de metilo;
- (S)-3,N-dimetil-2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-butiramida;
- 1-((3S,4S)-3-metil-tetrahidro-piran-4-il)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
- 1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-((1S,2R)-2,5,5-trimetil-ciclohexil)-urea;

- 1-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(3,3-dimetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(3-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
5 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-espiro[2,5]oct-5-il-urea;
3-ciclohexil-1-metil-1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(2,2-dimetil-ciclopentil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-urea;
10 1-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo;
1-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((1R,3R)-3-amino-ciclopentil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(3,3,3-trifluor-propionil)-piperidin-3-il]-urea;
15 1-((R)-1-acetil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de etilo;
1-(1-propionil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-isobutilil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
20 1-ciclohexil-3-(6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-ciclohexil-3-(7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-etanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
25 1-((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
(S)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
1-((3S,5S)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-ciclopropanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
30 1-((5R,6S)-6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((5S,6R)-6-metil-espiro[2,5]oct-5-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-piridin-2-ilmetil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-piridin-3-ilmetil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(2-piridin-2-il-etil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
35 1-(2-piridin-3-il-etil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(2-isopropil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((1S,2R)-2-metil-cicloheptil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
40 (R)-3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
1-((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-3-il)-urea;
45 1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-urea;
1-(2-etil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-acetil-3-metil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-metanosulfonil-3-metil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
3-metil-4-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo;
50 1-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-metanosulfonil-azepan-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo;
1-(1-acetil-azepan-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
55 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-acetil-piperidin-4-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(butano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((R)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
60 1-[(R)-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
4-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-piperidina-1-carboxilato de metilo;
1-(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
65 1-(1-ciclopropilmetanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;

- 1-((1S,3S)-3-hidroxi metil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[(R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((S)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
5 1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(7-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclohexil-urea;
1-[(S)-1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[(S)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
10 1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-azepan-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[(3S,5S)-5-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[(3S,5S)-5-metil-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-il)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[(R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
15 1-[(R)-1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[(R)-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-((R)-1-trifluorometanosulfonil-pirrolidin-3-il)-urea;
1-(1-metanosulfonil-piperidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[2-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
20 2-{2-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
4-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo;
1-(1-metanosulfonil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-etil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
3-{2-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
25 1-(1-acetil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(3-metil-butano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-urea;
1-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[(R)-1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-urea;
1-((3R,5R)-1-acetil-5-metil-piperidin-3-il)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
30 1-[(S)-1-(2,2-dimetil-propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[(S)-1-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-metanosulfonil-5-metil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
4-metil-5-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-azepano-1-carboxilato de metilo;
1-(1-acetil-piperidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
35 2-{[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
1-[2-(1-acetil-piperidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
2-{2-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
1-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
40 1-((1S,3S)-3-metoximetil-ciclohexil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-acetil-5-metil-azepan-4-il)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[2-(1-acetil-piperidin-3-il)-etil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
4-{[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
45 2-{[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
1-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[(S)-1-(1-trifluorometil-ciclopropilmetanosulfonil)-piperidin-3-il]-urea;
1-ciclohexil-3-(7-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[(S)-1-(3-metil-oxetan-3-ilmetanosulfonil)-piperidin-3-il]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(1-acetil-piperidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
50 1-(1-metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[2-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-etil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
55 4-{2-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-etil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
1-(1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
3-{[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil}-piperidina-1-carboxilato de metilo;
1-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ilmetil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
60 1-(1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-[1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-urea;
1-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-2-ilmetil]-urea;
1-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-ilmetil]-urea;
dimetilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclohexanocarboxílico;
65 1-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilmetil]-urea;

1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-{2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-etil}-urea;
3-[[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-{2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidin-2-il]-etil}-urea;
5 metilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclopentanocarboxílico; y
etilamida del ácido (1S,3S)-3-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-ureido]-ciclopentanocarboxílico.

14. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.

10 15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio o de un trastorno autoinmune.