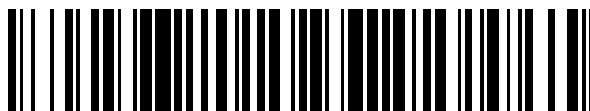


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 515**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2012 E 12713705 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2694067**

54 Título: **Derivados de piridopirazina y su uso**

30 Prioridad:

06.04.2011 EP 11161248

06.04.2011 US 201161472245 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2015

73 Titular/es:

ÆTERNA ZENTARIS GMBH (100.0%)

Weismüllerstraße 50

60314 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

GERLACH, MATTHIAS;

SEIPELT, IRENE;

BLUMENSTEIN, LARS;

MUELLER, GILBERT;

GÜNTHER, ECKHARD;

SCHUSTER, TILMANN y

TEIFEL, MICHAEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 552 515 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

Derivados de piridopirazina y su uso

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de piridopirazina con nueva acción biológica y su uso para el tratamiento de estados fisiológicos y/o patofisiológicos mediados y/o modulados por rutas de transducción de señales en mamíferos y en particular en seres humanos.

10 Técnica anterior

La cascada de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk desempeña un papel central en el crecimiento celular, la proliferación celular, la apoptosis, la de adhesión, migración y metabolismo de la glucosa. Por consiguiente, la implicación fundamental en la patogénesis de enfermedades tales como el cáncer, neurodegeneración y enfermedades inflamatorias está demostrada para la ruta de señales ras-Raf-Mek-Erk. Los componentes individuales de estas cascadas de señalización son por lo tanto puntos terapéuticos importantes de ataque para intervención en diversos procesos patológicos (Weinstein-Oppenheim C.R. et al. 2000, Chang F. et al. 2003, Katso R. et al 2001 y Lu Y. et al 2003).

Las propiedades moleculares y bioquímicas de las rutas de señalización ras-Raf-Mek-Erk se describen por separado por primera vez a continuación en este documento.

Una pluralidad de factores de crecimiento, citoquinas y oncogenes transducen sus señales promotoras del crecimiento mediante la activación de ras acoplado a proteína G que conduce a la activación de la serina treonina quinasa Raf y a la activación de la proteína quinasa quinasa 1 y 2 activada por mitógenos (MAPKK1/2 o Mek1/2) y provoca la fosforilación y activación de MAPK 1 y 2 - también conocida como quinasa regulada por señales extracelulares (Erk 1 y 2). En comparación con otras rutas de señalización, la ruta de señalización ras-Raf-Mek-Erk combina una gran cantidad de proto-oncogenes, incluyendo ligandos, receptores tirosina quinasa, proteínas G, quinasas y factores de transcripción nuclear. Las tirosina quinasas tales como, por ejemplo, EGFR (Mendelsohn J. et al., 2000) median frecuentemente señales constitutivamente activas para la ruta de señalización ras-Raf-Mek-Erk corriente abajo en eventos tumorales causados por sobreexpresión y mutación. Las mutaciones en ras están mutadas en el 30 % de todos los tumores humanos (Khleif S.N. et al., 1999, Marshall C., 1999), encontrándose la mayor incidencia del 90 % en carcinomas pancreáticos (Friess H. et al., 1996, Sirivatanauksorn V. et al., 1998). Para c-Raf se ha descrito una expresión y/o activación desregulada en diversos tumores (Hoshino R. et al., 1999, McPhillips F. et al., 2001). Se detectaron mutantes puntuales B-Raf en el 66 % de todos los melanomas malignos humanos, el 14 % de todos los carcinomas de ovario y el 12 % de todos los carcinomas del colon (Davies H. et al., 2002). Por lo tanto no es sorprendente que Erk1/2 esté principalmente implicado en muchos procesos celulares tales como crecimiento celular, proliferación celular y diferenciación celular (Lewis T.S. et al., 1998, Chang F. et al., 2003).

Además, los miembros de las Raf quinasas también tienen funciones antiapoptóticas independientes de Mek-Erk cuyas etapas moleculares aún no se han descrito completamente. Ask1, Bcl-2, Akt y Bag1 se han descrito como posibles compañeros de interacción para la actividad Raf independiente de Mek-Erk (Chen J et al., 2001, Troppmaier J. et al., 2003, Rapp U.R. et al., 2004, Gotz R. et al., 2005). Se asume hoy en día que los mecanismos de transducción de señales tanto dependientes de Mek-Erk como independientes de Mek-Erk controlan la activación de los estímulos corriente arriba de ras y Raf.

Ya se han publicado y patentado diversos inhibidores de componentes individuales de la ruta de señalización ras-Raf-Mek-Erk.

El presente estado de desarrollo en el campo de los inhibidores de quinasa, en particular de la ruta ras-Raf-Mek-Erk y PI3K-Akt, se describen en las revisiones de H.T. Arkenau et al, 2011, M.S. Chapman y J.N. Miner, 2011 y P. Liu et al, 2009. Estas publicaciones contienen listados completos de los inhibidores publicados de bajo peso molecular ras-Raf-Mek-Erk y PI3K.

El inhibidor de quinasa Sorafenib (Bay 43-9006; documento WO 99/32111, documento WO 03/068223) que se aprobó en 2006, muestra un patrón de inhibición relativamente no específico de serina/treonina y tirosina quinasa tales como Raf, VEGFR2/3, Flt-3, PDGFR, c-Kit y otras quinasas. Hay una gran importancia ligada a este inhibidor en las enfermedades tumorales inducidas por angiogénesis (por ejemplo, en carcinoma de células renales) y también en melanomas que tienen una alta tasa de mutación B-Raf. No se ha descrito inhibición de las quinasas en la ruta de señalización PI3K-Akt para Bay 43-9006. Otros inhibidores específicos de Raf como PLX-4032 y GSK2118436 (Arkenau H.T. et al, 2011) están actualmente en evaluación clínica.

Varios inhibidores de Mek1/2 (AZD-6244, XL-518, GSK1120212 y otros) experimentan actualmente ensayo clínico (revisado por MS Chapman y JN Miner, 2011). Sin embargo, aún no se ha descrito interacción con Erk1 o Erk2 ni cualquier función inhibidora de la ruta de señalización de PI3K-Akt o su modulación simultánea para estos inhibidores

de Mek.

La memoria descriptiva de patente WO 2009/077766 describe pirido[2,3-b]pirazinas como inhibidores de Raf.

- 5 Además, las memorias descriptivas de patente WO 2008/040820, WO 2008/009908 y WO 2005/123733 describen pirido[2,3-b]pirazinas como fungicidas agroquímicos y herbicidas, respectivamente.

La invención coreana KR 2008004646 se refiere a derivados de 2-alqueniloxi-3-etinilpirido[2,3-b]pirazina y sus sales farmacéuticas que inhiben la expresión del gen del factor transcripcional 1 inducible por hipoxia (HIF-1).

- 10 Las memorias descriptivas de patente WO 04/104002 y WO 04/104003 describen pirido[2,3-b]pirazinas, que pueden sustituirse en la posición 6 o 7 con grupos urea, tiourea, amidina o guanidina. Estos compuestos poseen propiedades como inhibidores o moduladores de quinasa, en particular de tirosina y serina/treonina quinasa, y se especifica un uso como medicamento. Sin embargo, no se ha descrito uso de estos compuestos como moduladores de quinasa de
15 lípidos, solos o en combinación con tirosina y serina/treonina quinasa.

Además, la memoria descriptiva de patente WO 99/17759 describe pirido[2,3-b]pirazinas que, entre otras cosas, portan carbamatos alquil-, aril- y heteroaril sustituidos en la posición 6. Estos compuestos son para usarse para modular serina treonina proteína quinasa.

- 20 La memoria descriptiva de patente WO 05/007099 describe, entre otras cosas, pirido[2,3-b]pirazinas urea sustituidas como inhibidores de la serina/treonina quinasa PKB. Un uso en el tratamiento de enfermedades cancerosas se especifica para estos compuestos. Sin embargo, no se dan ejemplos específicos de piridopirazinas urea sustituidas con estas propiedades biológicas.

- 25 Ejemplos adicionales de pirido[2,3-b]pirazinas sustituidas con urea en la posición 6 y 7 se dan en la memoria descriptiva de patente WO 05/056547. Los compuestos en esta memoria descriptiva de patente se describen como inhibidores de proteína quinasa, en particular GSK-3, Syk y JAK-3. Un uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas se da para estos compuestos entre otras cosas. No se describe uso de estos compuestos como
30 moduladores de quinasa de lípidos, solos o en combinación con serina/treonina quinasa.

La solicitud de patente WO 04/005472 describe, entre otras cosas, pirido[2,3-b]pirazinas sustituidas con carbamato en la posición 6 que inhiben el crecimiento de bacterias como sustancias antibacterianas. No se describe efecto antitumoral.

- 35 Ciertas difenil quinoxalinas y pirido[2,3-b]pirazinas con grupo especial alquilpirrolidina, alquilpiperidina o alquil sulfonamida en un anillo fenilo que también puede albergar adicionalmente sustituciones con urea o carbamato en la posición 6 o 7 se describen en las memorias descriptivas de patente WO 03/084473, WO 03/086394 y WO 03/086403 como inhibidores de la actividad de la serina/treonina quinasa Akt. Se especifica un uso en el tratamiento de
40 enfermedades cancerosas para estos compuestos. No se da indicación definida de un efecto biológico para los compuestos de pirido[2,3-b]pirazinas descritos en las mismos como ejemplos.

La memoria descriptiva de patente WO 03/024448 describe pirido[2,3-b]pirazinas amida y acrilamida sustituidas que también pueden contener carbamatos como sustituyentes adicionales y pueden usarse como inhibidores de histona desacetilasa para el tratamiento de enfermedades de proliferación celular.

- 45 La publicación (S. Laufer, J. Med. Chem. 2010, 53(3), 1128-1137) describe piridinilpiridopirazinas como compuestos principales para nuevos inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38α.

- 50 En otra publicación (M.R. Dobler, Pest Management Science, 2010, 66(2), 178-185) se describen pirido[2,3-b]pirazinas como promotores de la polimerización de tubulina.

En la publicación (Temple C. et al. 1990) se describe la síntesis de un derivado de pirido[2,3-b]pirazina 6-etilcarbamato sustituida como un ejemplo. No se describe o hace obvio efecto antitumoral alguno.

- 55 La síntesis de derivados adicionales de pirido[2,3-b]pirazina 6-etilcarbamato sustituida se describe en una publicación por R. D. Elliott (J. Org. Chem. 1968). No se describe o desvela efecto biológico alguno de estos compuestos.

La publicación por C. Temple (1968) describe la síntesis e investigación de pirido[2,3-b]pirazinas 6-etilcarbamato sustituidas como fármacos antipalúdicos potenciales. No se describe o hace obvio efecto antitumoral alguno.

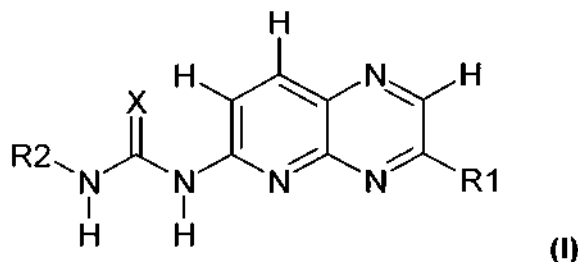
- 60 Varios inhibidores de PI3K (NVP-Bez-235, GDC-0941, XL-147 y otros) experimentan ensayos clínicos (revisado por Maira S.M., et al, 2010).

65

Descripción de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que puedan usarse para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos, en particular en seres humanos, que están mediados por la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk.

Sorprendentemente, el objetivo de la invención se consiguió en un aspecto preparando un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



en la que los sustituyentes R1, R2, X tienen el siguiente significado:

X es O

R1

(I) arilo no sustituido o sustituido, en el que el grupo arilo puede estar sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterociclilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-cicloalquilo, NH-alquil-heterociclilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-alquil-NH₂, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, NHC(O)-alquilo, NHC(O)-cicloalquilo, NHC(O)-heterociclilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHC(O)-alquil-arilo, NHC(O)-alquil-heteroarilo, NHSO₂-alquilo, NHSO₂-cicloalquilo, NHSO₂-heterociclilo, NHSO₂-arilo, NHSO₂-heteroarilo, NHSO₂-alquil-arilo, NHSO₂-alquil-heteroarilo, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, OH, OCF₃, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-heterociclilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-cicloalquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquil-OH, O-(CH₂)_n-O, O-(-CH₂-CH₂-O)-n-CH₂-CH₂-OH, OC(O)-alquilo, OC(O)-cicloalquilo, OC(O)-heterociclilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OC(O)-alquil-arilo, OC(O)-alquil-heteroarilo, OC(O)-NH-Alquilo, OSO₃H, OSO₂-alquilo, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-heterociclilo, OSO₂-arilo, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-alquil-arilo, OSO₂-alquil-heteroarilo, OP(O)(OH)₂, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, O-CO₂-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-cicloalquilo, CO₂-heterociclilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-alquil-cicloalquilo, CO₂-alquil-heterociclilo, CO₂-alquil-arilo, CO₂-alquil-heteroarilo, C(O)-NH₂, C(O)NH-alquilo, C(O)NH-cicloalquilo, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-arilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH-alquil-cicloalquilo, C(O)NH-alquil-heterociclilo, C(O)NH-alquil-arilo, C(O)NH-alquil-heteroarilo, C(O)N(alquilo)₂, C(O)N(cicloalquilo)₂, C(O)N(arilo)₂, C(O)N(heteroarilo)₂, SO-alquilo, SO-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-heterociclilo; SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, SO₂NH-alquil-arilo, SO₃H, SO₂O-alquilo, SO₂O-arilo, SO₂O-alquil-arilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo iguales o diferentes, n puede tener el valor 0, 1, 2 o 3 y los sustituyentes alquil-, cicloalquil-, heterocicil-, aril-, heteroaril-, alquil-cicloalquil-, alquil-heterocicil-, alquil-aril- y alquil-heteroarilo por su parte, pueden estar a su vez sustituidos, (II) heteroarilo no sustituido o sustituido, en el que el grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterociclilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-cicloalquilo, NH-alquil-heterociclilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-alquil-NH₂, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, NHC(O)-alquilo, NHC(O)-cicloalquilo, NHC(O)-heterociclilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHC(O)-alquil-arilo, NHC(O)-alquil-heteroarilo, NHSO₂-alquilo, NHSO₂-cicloalquilo, NHSO₂-heterociclilo, NHSO₂-arilo, NHSO₂-heteroarilo, NHSO₂-alquil-arilo, NHSO₂-alquil-heteroarilo, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, OH, OCF₃, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-cicloalquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, OC(O)-alquilo, OC(O)-cicloalquilo, OC(O)-heterociclilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OC(O)-alquil-arilo, OC(O)-alquil-heteroarilo, OSO₃H, OSO₂-alquilo, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-heterociclilo, OSO₂-arilo, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-alquil-arilo, OSO₂-alquil-heteroarilo, OP(O)(OH)₂, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-cicloalquilo, CO₂-heterociclilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-alquil-cicloalquilo, CO₂-alquil-heterociclilo, CO₂-alquil-arilo, CO₂-alquil-heteroarilo, C(O)-NH₂, C(O)NH-alquilo, C(O)NH-cicloalquilo, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-arilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH-alquil-cicloalquilo, C(O)NH-alquil-heterociclilo, C(O)NH-alquil-arilo, C(O)NH-alquil-heteroarilo, C(O)N(alquilo)₂, C(O)N(cicloalquilo)₂, C(O)N(arilo)₂, C(O)N(heteroarilo)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, SO₂NH-alquil-arilo, SO₃H, SO₂O-alquilo, SO₂O-arilo, SO₂O-alquil-arilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquil-cicloalquilo, alquil-heterociclilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo iguales o diferentes, y los sustituyentes alquil-, cicloalquil-, heterocicil-, alquil-cicloalquil-, alquil-heterociclilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo por su parte, pueden estar a su vez sustituidos,

y R2

(I) alquil-arilo no sustituido o sustituido, en el que el grupo alquil-arilo puede estar sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterociclilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-cicloalquilo, NH-alquil-heterociclilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, N(alquilo)₂, NHC(O)-alquilo, NHC(O)-cicloalquilo, NHC(O)-heterociclilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHC(O)-alquil-arilo, NHC(O)-alquilheteroarilo, NHSO₂-alquilo, NHSO₂-cicloalquilo, NHSO₂-heterociclilo, NHSO₂-arilo, NHSO₂-heteroarilo, NHSO₂-alquil-arilo, NHSO₂-alquil-heteroarilo, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-heterociclilo, S-arilo, S-heteroarilo, =O, OH, OCF₃, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-heterociclilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-cicloalquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, OC(O)-alquilo, OC(O)-cicloalquilo, OC(O)-heterociclilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OC(O)-alquil-arilo, OC(O)-alquil-heteroarilo, OSO₃H, OSO₂-alquilo, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-heterociclilo, OSO₂-arilo, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-alquil-arilo, OSO₂-alquil-heteroarilo, OP(O)(OH)₂, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-cicloalquilo, CO₂-heterociclilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-alquil-cicloalquilo, CO₂-alquil-heterociclilo, CO₂-alquil-arilo, CO₂-alquil-heteroarilo, C(O)-NH₂, C(O)NH-alquilo, C(O)NH-cicloalquilo, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-arilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH-alquil-cicloalquilo, C(O)NH-alquil-heterociclilo, C(O)NH-alquil-arilo, C(O)NH-alquil-heteroarilo, C(O)N(alquilo)₂, C(O)N(cicloalquilo)₂, C(O)N(arilo)₂, C(O)N(heteroarilo)₂, SO-alquilo, SO-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, SO₂NH-alquil-arilo, SO₃H, SO₂O-alquilo, SO₂O-arilo, SO₂O-alquil-arilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo iguales o diferentes,

(II) alquil-heteroarilo no sustituido o sustituido, en el que el grupo alquil-heteroarilo puede estar sustituido con uno o más, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterociclilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-cicloalquilo, NH-alquil-heterociclilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, N(alquilo)₂, NHC(O)-alquilo, NHC(O)-cicloalquilo, NHC(O)-heterociclilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHC(O)-alquil-arilo, NHC(O)-alquil-heteroarilo, NHSO₂-alquilo, NHSO₂-cicloalquilo, NHSO₂-heterociclilo, NHSO₂-arilo, NHSO₂-heteroarilo, NHSO₂-alquil-arilo, NHSO₂-alquil-heteroarilo, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-heterociclilo, S-arilo, S-heteroarilo, OH, OCF₃, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-heterociclilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-cicloalquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, OC(O)-alquilo, OC(O)-cicloalquilo, OC(O)-heterociclilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OC(O)-alquil-arilo, OC(O)-alquil-heteroarilo, OSO₃H, OSO₂-alquilo, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-heterociclilo, OSO₂-arilo, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-alquil-arilo, OSO₂-alquil-heteroarilo, OP(O)(OH)₂, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-cicloalquilo, CO₂-heterociclilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-alquil-cicloalquilo, CO₂-alquil-heterociclilo, CO₂-alquil-arilo, CO₂-alquil-heteroarilo, C(O)-NH₂, C(O)NH-alquilo, C(O)NH-cicloalquilo, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-arilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH-alquil-cicloalquilo, C(O)NH-alquil-heterociclilo, C(O)NH-alquil-arilo, C(O)NH-alquil-heteroarilo, C(O)N(alquilo)₂, C(O)N(cicloalquilo)₂, C(O)N(arilo)₂, C(O)N(heteroarilo)₂, SO-alquilo, SO-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, SO₂NH-alquil-arilo, SO₃H, SO₂O-alquilo, SO₂O-arilo, SO₂O-alquil-arilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo iguales o diferentes,

sus sales fisiológicamente tolerables, en forma de sus racematos, en forma de sus enantiómeros puros y/o diastereómeros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros o en forma de sus tautómeros; que pueden usarse para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos mediados por la ruta de transducción de señal ras-Raf-Mek-Erk.

En una realización preferida, se preparan compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que el grupo alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en: "metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, *n*-octilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo, octinilo" que pueden usarse para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos mediados por rutas de transducción de señal seleccionadas entre el grupo que consiste en:

la ruta de transducción de señal PI3K-Akt y/o la ruta de transducción de señal ras-Raf-Mek-Erk.

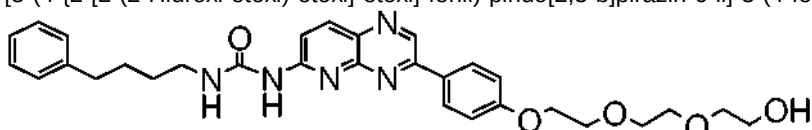
En una realización adicional preferida, se preparan compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) para el uso mencionado anteriormente, en el que el grupo heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en: "tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo".

En una realización adicional preferida, los se preparan compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) para el uso mencionado anteriormente, en el que el grupo heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en: "pirrolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, ftalazinilo, indolilo, indazolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, acridinilo".

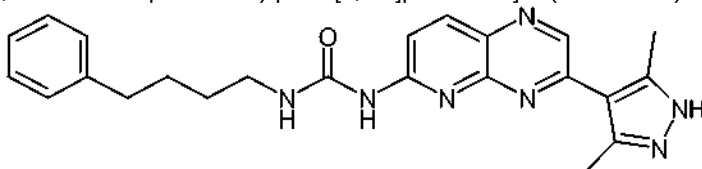
En una realización preferida adicional, se preparan compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) para el uso mencionado anteriormente, en el que el grupo alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en: "metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, *n*-octilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$), propinilo ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo, octinilo" y/o en el que el grupo heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en: "tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo" y/o el grupo heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en: "pirrolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, ftalazinilo, indolilo, indazolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazínilo, fenotiazínilo, acridínilo".

El objetivo de la invención se consiguió sorprendentemente en un aspecto adicional, preparando compuestos de piridopirazina seleccionados entre el grupo que consiste en (los compuestos que no están abarcados por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención):

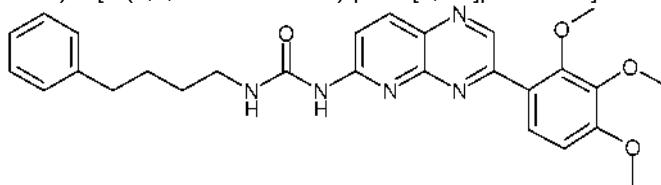
Compuesto 90: 1-[3-(4-[2-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-fenil)-pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



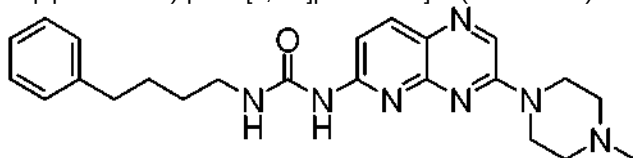
Compuesto 91: 1-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



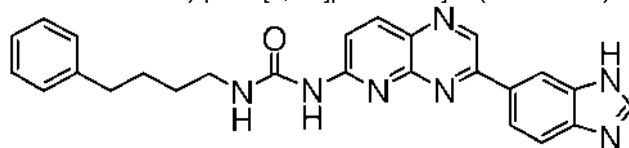
Compuesto 92: 1-(4-fenil-butil)-3-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il]-urea



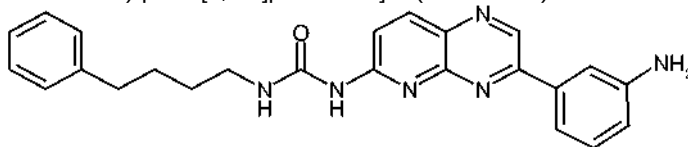
Compuesto 93: 1-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



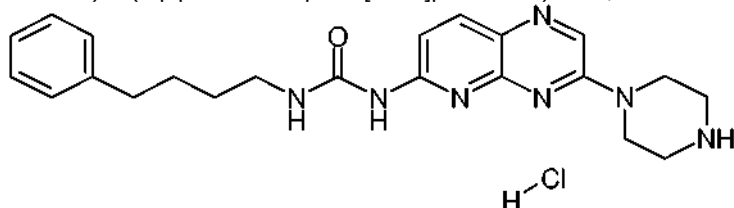
Compuesto 94: 1-[3-(3H-Benzoimidazol-5-il)-pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



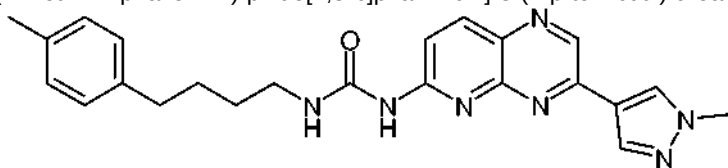
Compuesto 95: 1-[3-(3-Amino-fenil)-pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



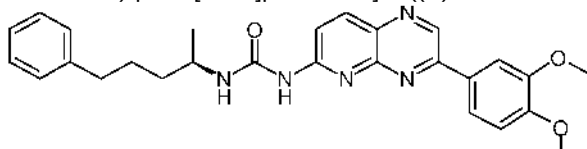
Compuesto 96: 1-(4-fenil-butil)-3-(3-piperazin-1-il-pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il)-urea; clorhidrato



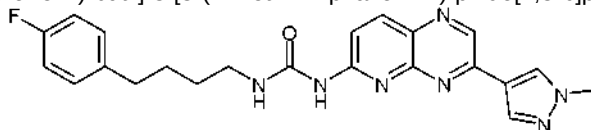
Compuesto 97: 1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-p-tolil-butil)-urea



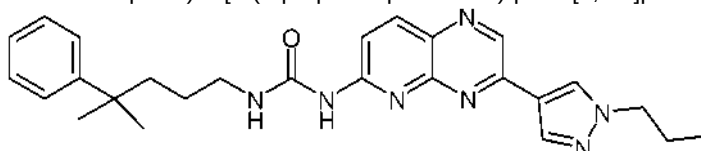
Compuesto 98: 1-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



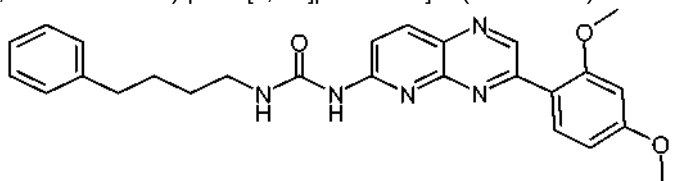
5 **Compuesto 99:** 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-butil]-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



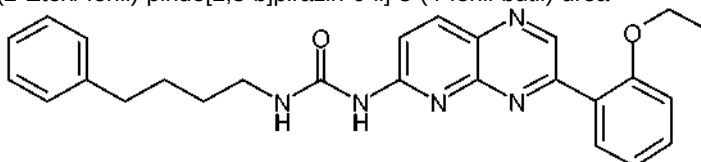
Compuesto 100: 1-(4-Metil-4-fenil-pentil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



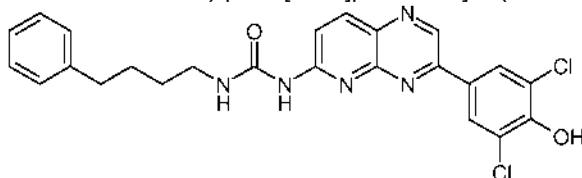
Compuesto 101: 1-[3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



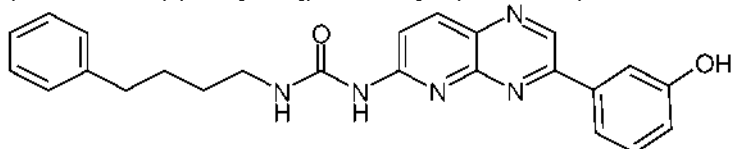
10 **Compuesto 102:** 1-[3-(2-Etoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



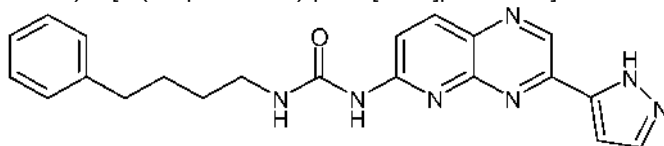
Compuesto 103: 1-[3-(3,5-Dicloro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



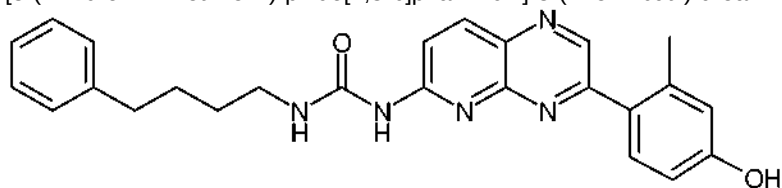
15 **Compuesto 104:** 1-[3-(3-Hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



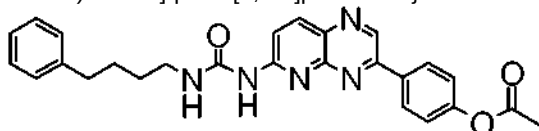
Compuesto 105: 1-(4-fenil-butil)-3-[3-(2H-pirazol-3-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



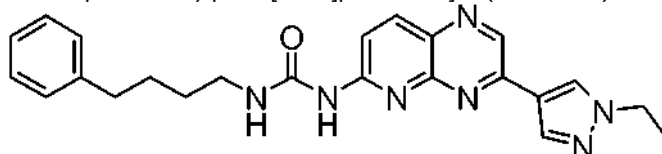
Compuesto 106: 1-[3-(4-Hidroxí-2-metil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



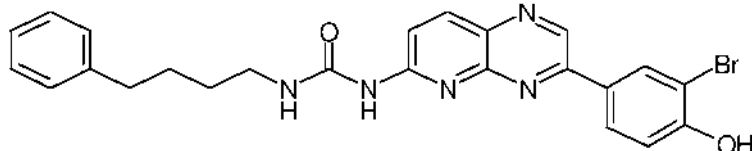
Compuesto 107: 4-{6-[3-(4-Fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil éster del ácido acético



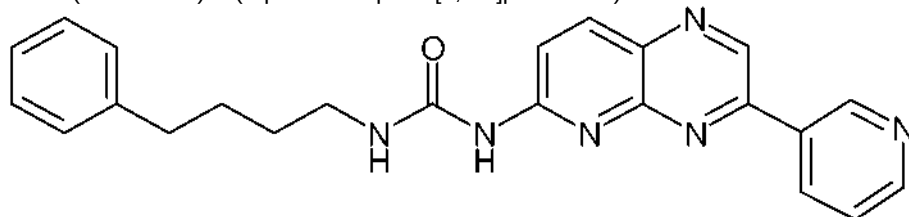
5 **Compuesto 108:** 1-[3-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenilbutil)-urea



Compuesto 109: 1-[3-(3-Bromo-4-hidroxí-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

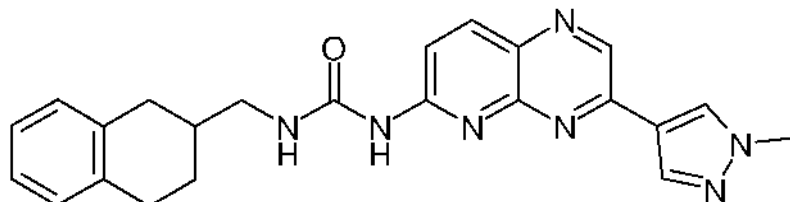


Compuesto 110: 1-(4-fenil-butil)-3-(3-piridin-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea

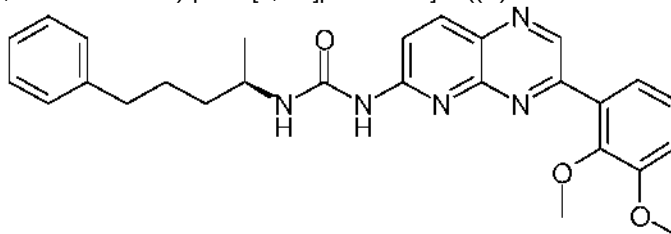


10

Compuesto 111: 1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il-metil)-urea

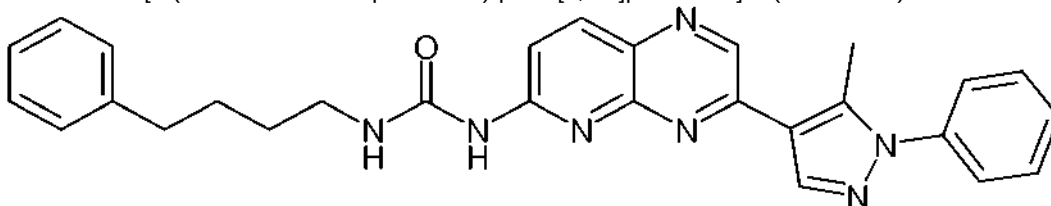


Compuesto 112: 1-[3-(2,3-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

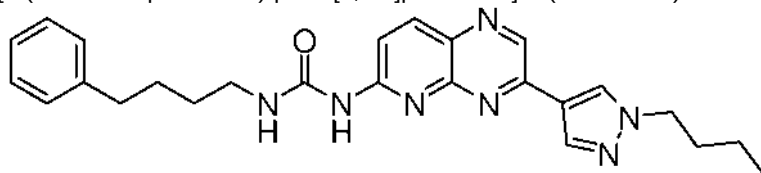


15

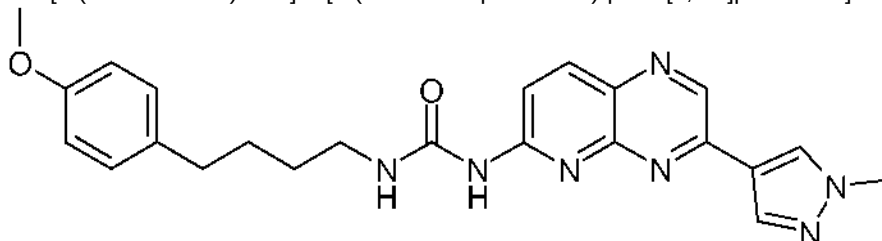
Compuesto 113: 1-[3-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



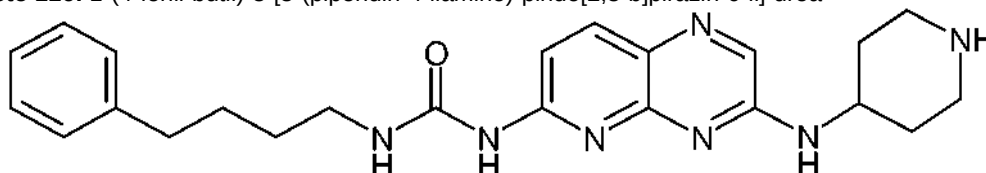
Compuesto 114: 1-[3-(1-Butil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



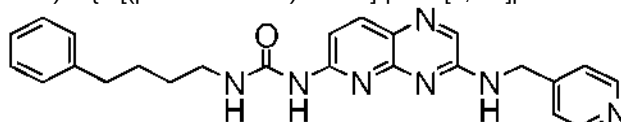
Compuesto 115: 1-[4-(4-Metoxi-fenil)-butil]-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



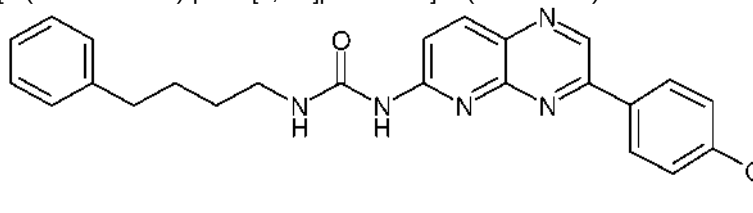
5 **Compuesto 116:** 1-(4-fenil-butil)-3-[3-(piperidin-4-ilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



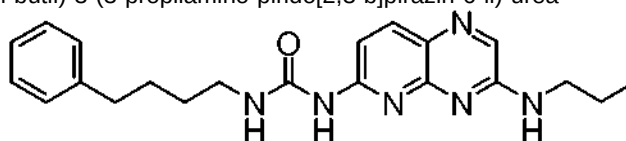
Compuesto 117: 1-(4-fenil-butil)-3-[3-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



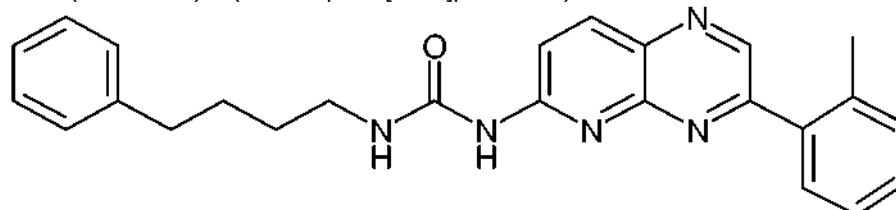
Compuesto 118: 1-[3-(4-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



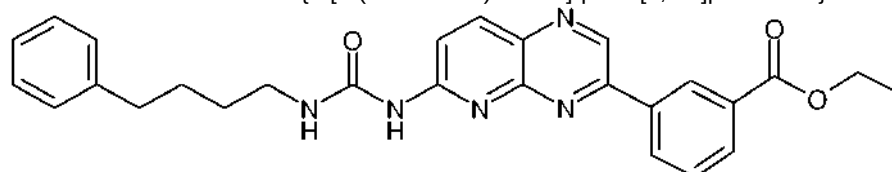
10 **Compuesto 119:** 1-(4-fenil-butil)-3-(3-propilamino-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



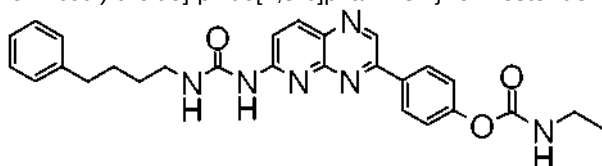
Compuesto 120: 1-(4-fenil-butil)-3-(3-o-tolil-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



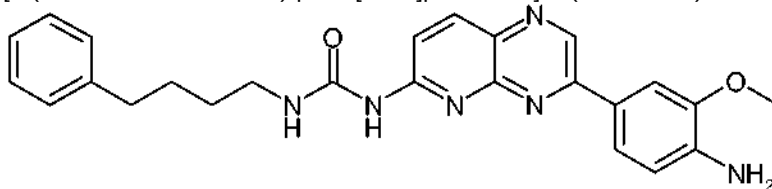
15 **Compuesto 121:** Éster etílico del ácido 3-[6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il]-benzoico



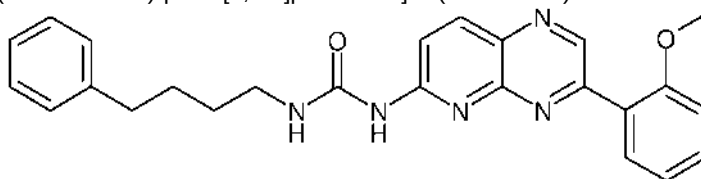
Compuesto 122: 4-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil éster del ácido etil-carbámico



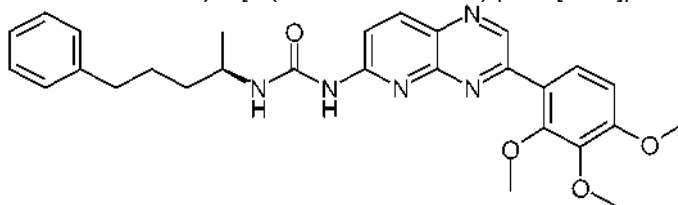
Compuesto 123: 1-[3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



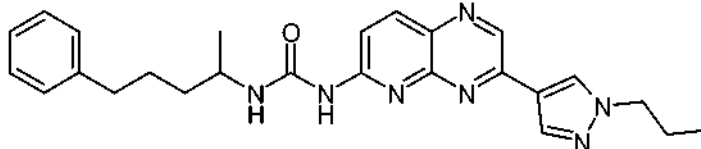
5 **Compuesto 124:** 1-[3-(2-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



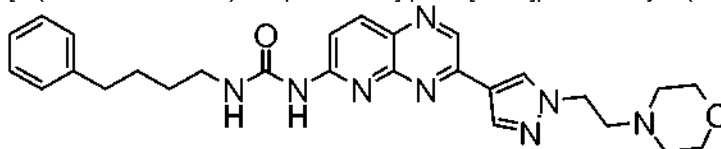
Compuesto 125: 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



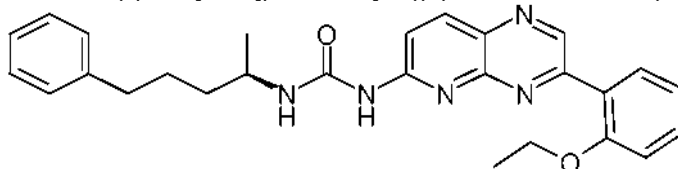
Compuesto 126: 1-(1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



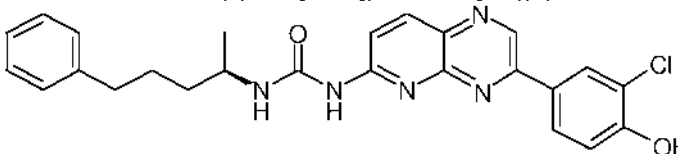
10 **Compuesto 127:** 1-[3-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



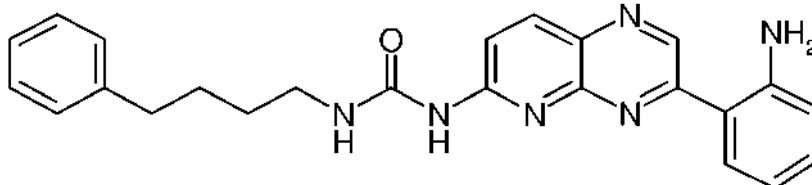
Compuesto 128: 1-[3-(2-Etoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



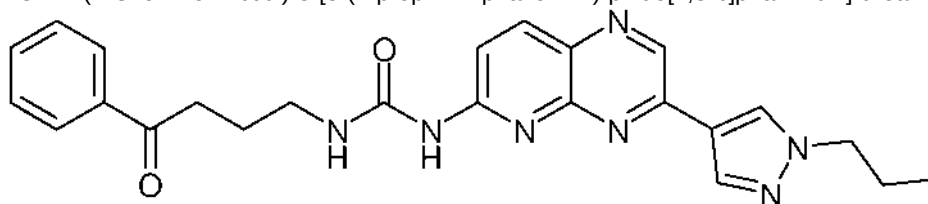
15 **Compuesto 129:** 1-[3-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



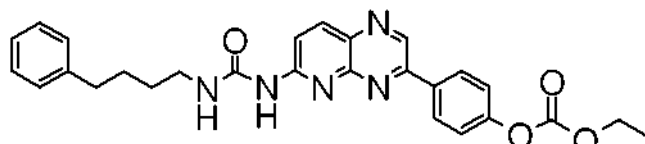
Compuesto 130: 1-[3-(2-Amino-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



Compuesto 131: 1-(4-Oxo-4-fenil-butil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea

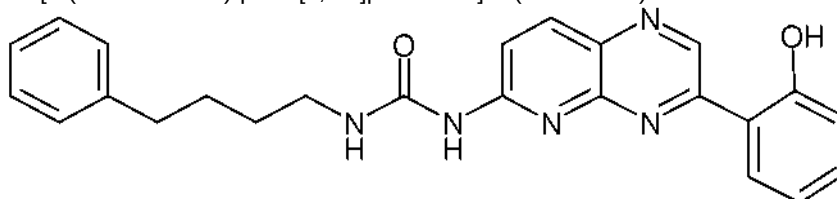


Compuesto 132: 4-[6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il]-fenilo éster del ácido carbónico

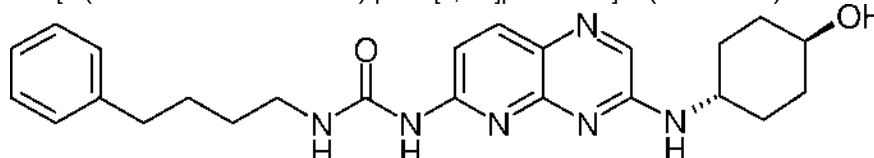


5

Compuesto 133: 1-[3-(2-Hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

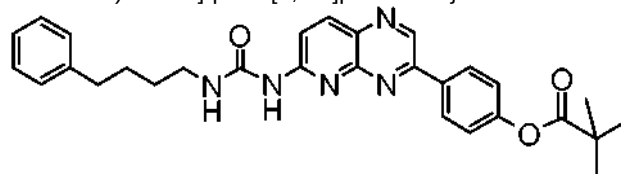


Compuesto 134: 1-[3-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

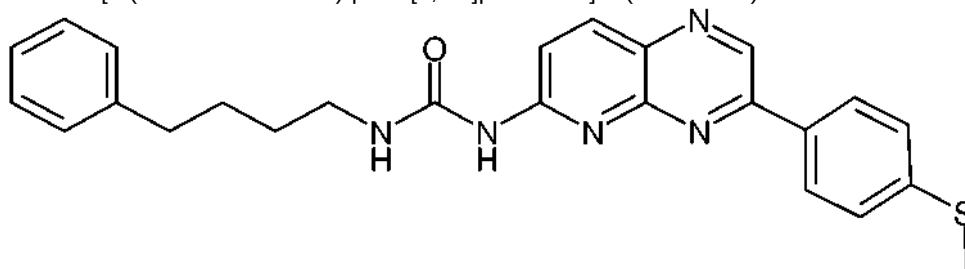


10

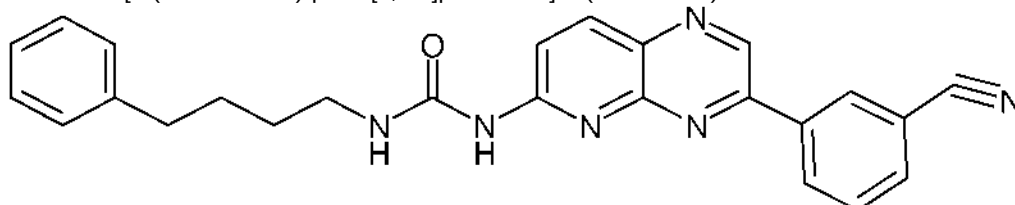
Compuesto 135: 4-[6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il]-fenilo éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico



Compuesto 137: 1-[3-(4-Metilsulfanil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

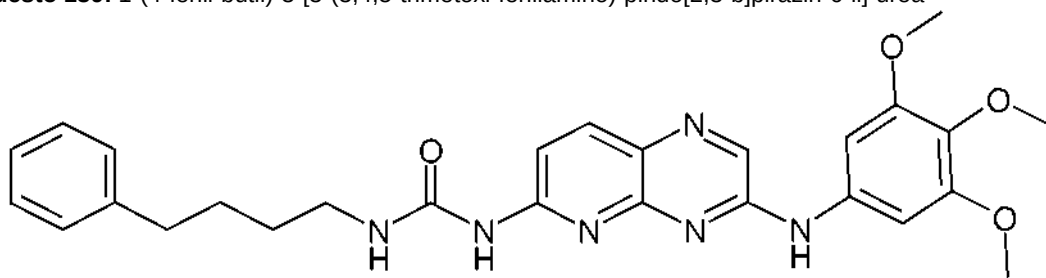


Compuesto 138: 1-[3-(3-Ciano-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

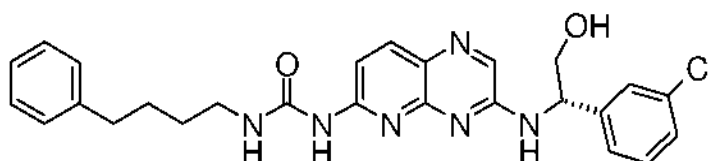


15

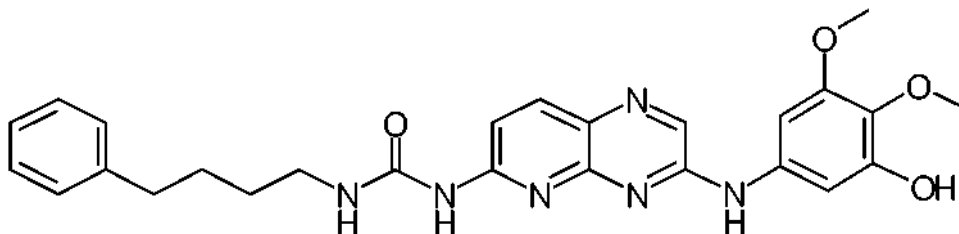
Compuesto 139: 1-(4-fenil-butil)-3-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



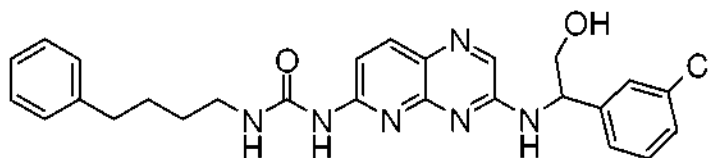
Compuesto 140: 1-{3-[(S)-1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea



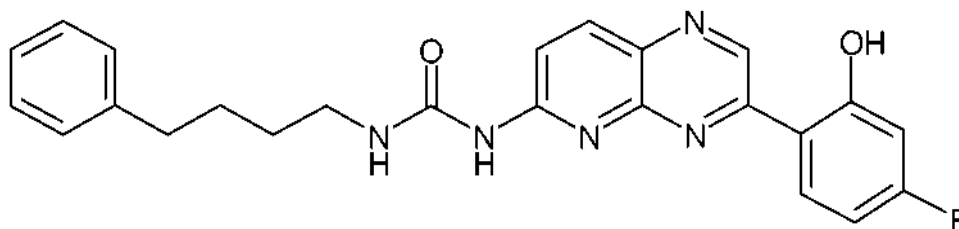
Compuesto 141: 1-[3-(3-Hidroxi-4,5-dimetoxi-fenilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



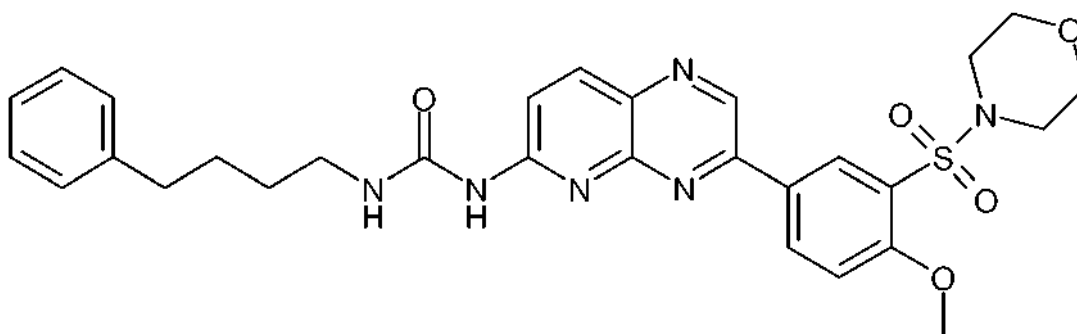
Compuesto 142: 1-{3-[1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea



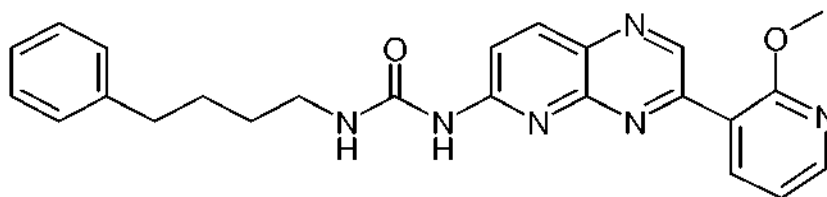
Compuesto 144: 1-[3-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



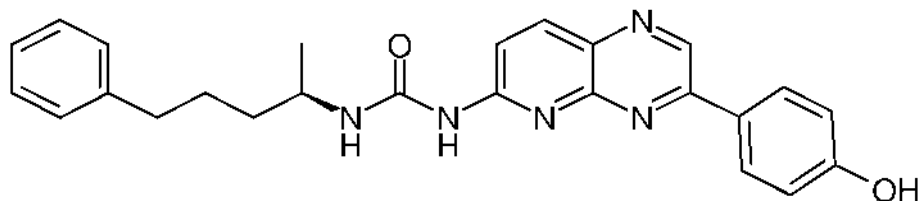
Compuesto 145: 1-[3-[4-Metoxi-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



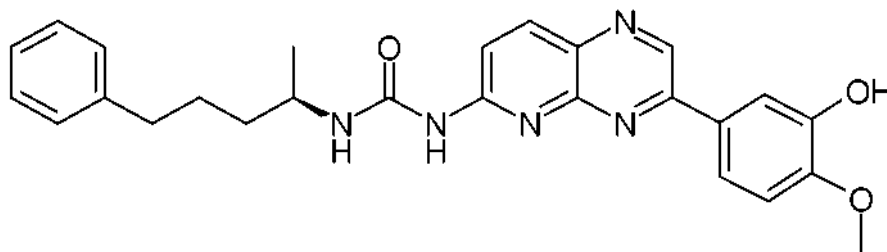
Compuesto 146: 1-[3-(2-Metoxi-piridin-3-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



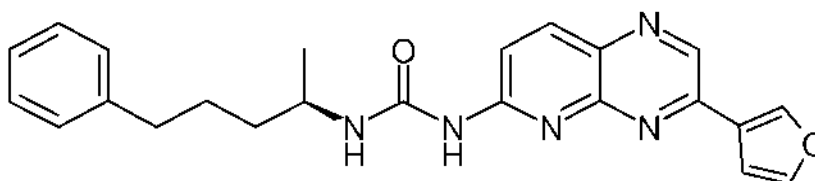
5 **Compuesto 147:** 1-[3-(4-Hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



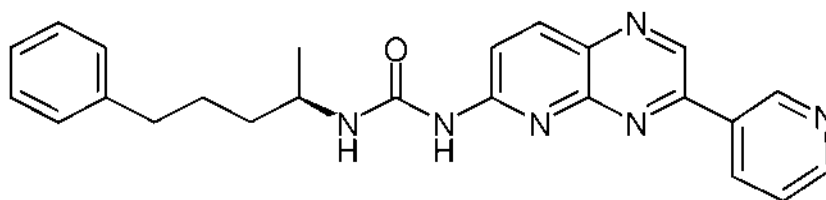
10 **Compuesto 148:** 1-[3-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



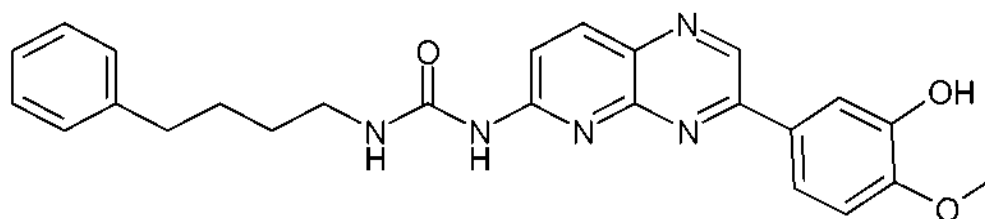
Compuesto 149: 1-(3-Furan-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

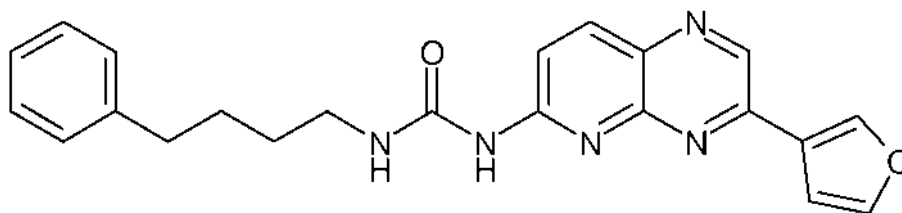
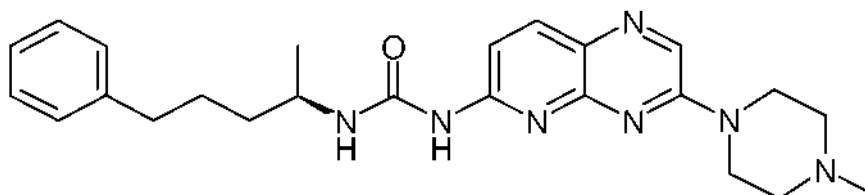
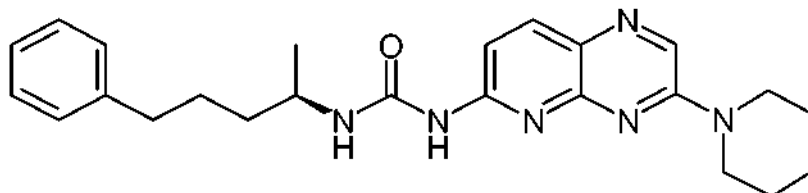
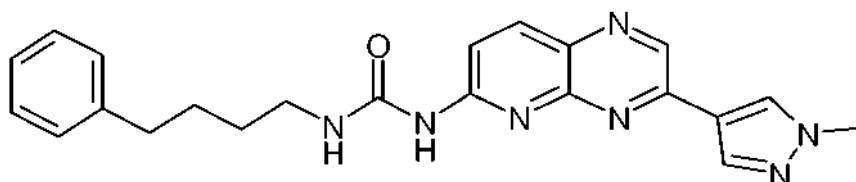
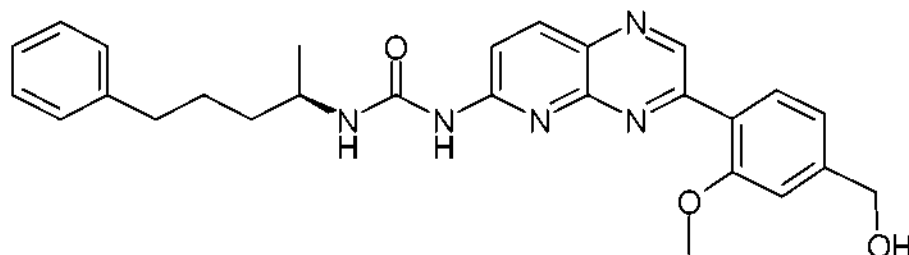
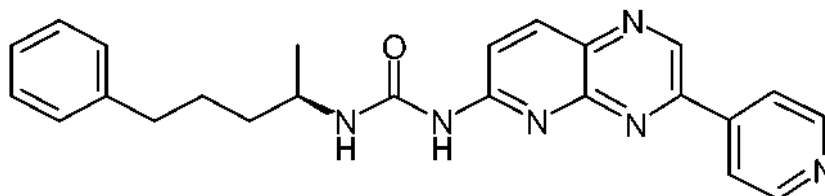


Compuesto 150: 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-piridin-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



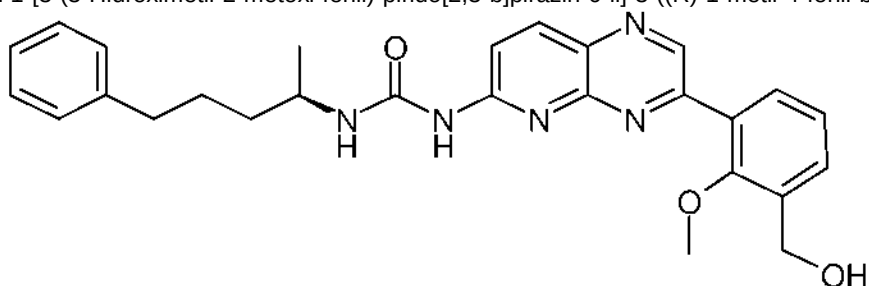
Compuesto 151: 1-[3-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



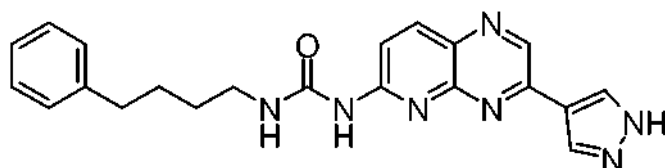
Compuesto 152: 1-(3-Furan-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-(4-fenil-butil)-urea5 **Compuesto 153:** 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea10 **Compuesto 154:** 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-piperidin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea**Compuesto 155:** 1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea15 **Compuesto 156:** 1-[3-(4-Hidroximetil-2-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea20 **Compuesto 157:** 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-piridin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea

25

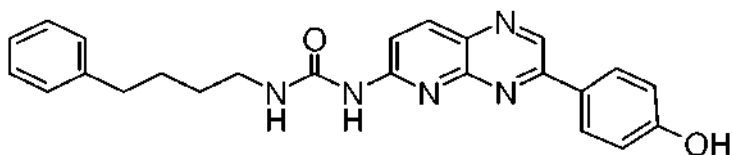
Compuesto 158: 1-[3-(3-Hidroximetil-2-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



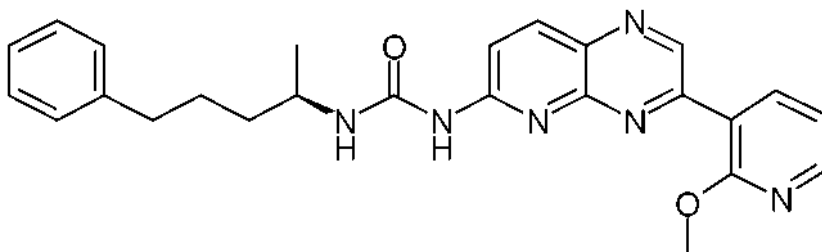
Compuesto 159: 1-(4-fenil-butil)-3-[3-(1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



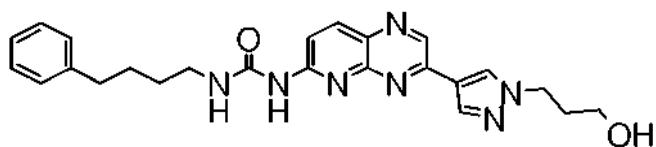
Compuesto 160: 1-[3-(4-Hidroxil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



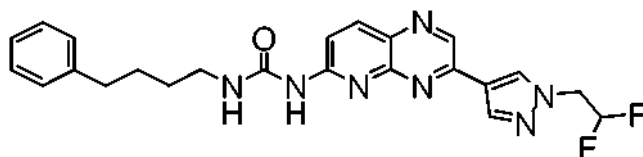
Compuesto 161: 1-[3-(2-Metoxi-piridin-3-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



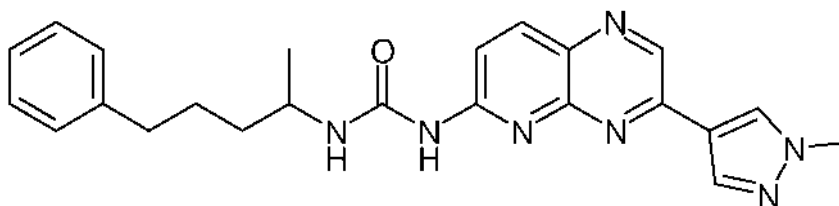
Compuesto 162: 1-[3-[1-(3-Hidroxil-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



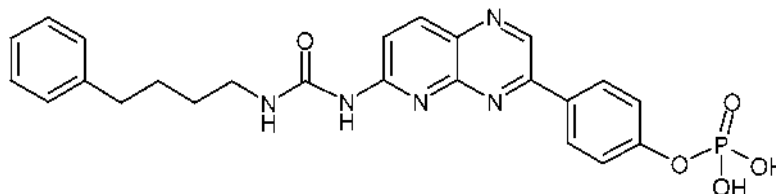
Compuesto 163: 1-[3-[1-(2,2-Difluoro-etil)-1H-pirrol-3-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



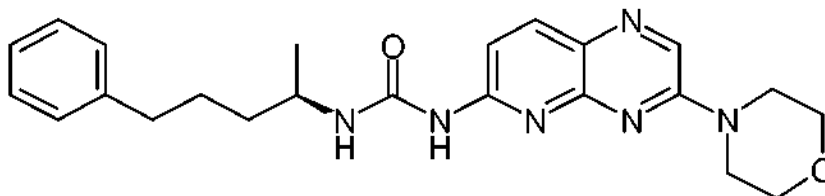
Compuesto 164: 1-(1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



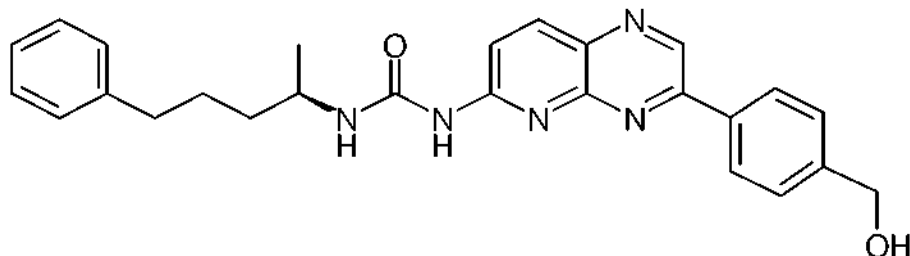
5 **Compuesto 165:** mono-(4-[6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il]-fenilo) éster del ácido fosfórico



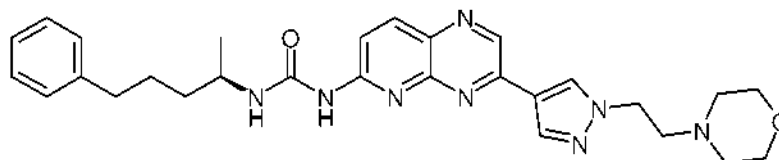
10 **Compuesto 166:** 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-morfolin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



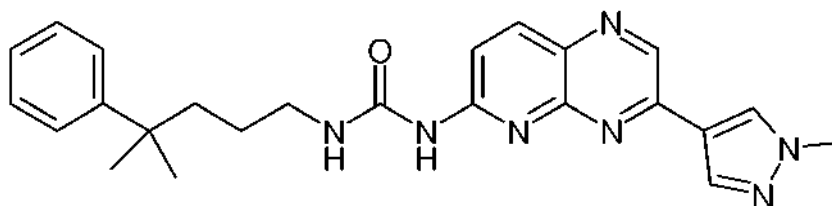
Compuesto 167: 1-[3-(4-Hidroximetil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



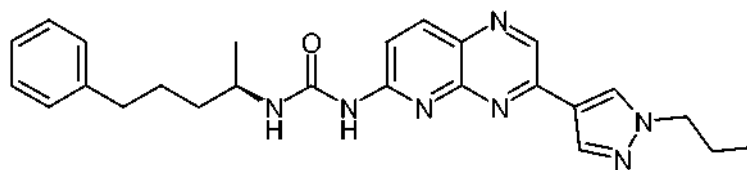
Compuesto 168: 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



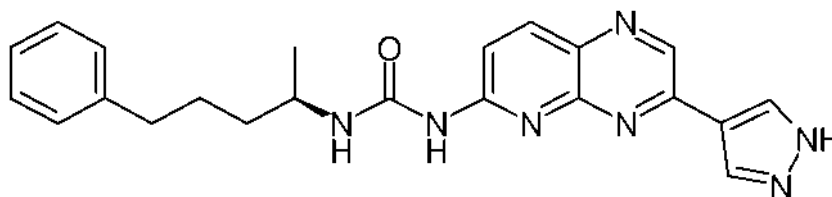
Compuesto 169: 1-(4-Metil-4-fenil-pentil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



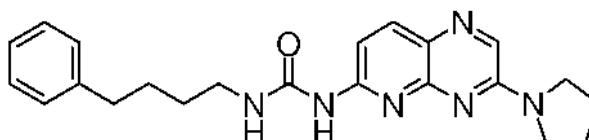
Compuesto 170: 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



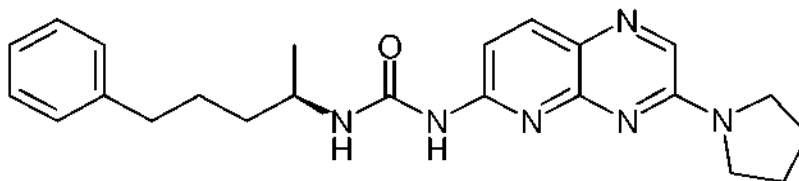
5 **Compuesto 171:** 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



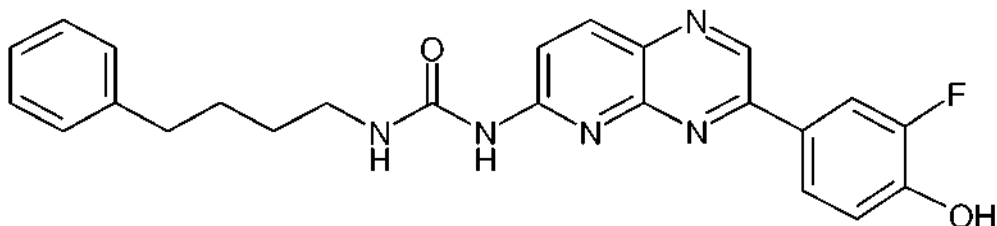
10 **Compuesto 172:** 1-(4-fenil-butil)-3-(3-pirrolidin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



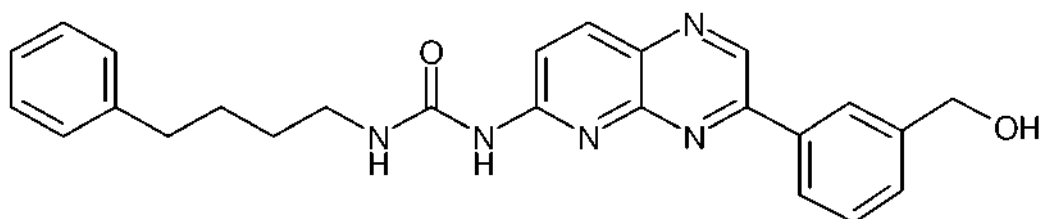
Compuesto 173: 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-pirrolidin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



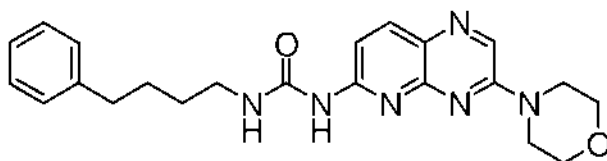
Compuesto 174: 1-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



Compuesto 175: 1-[3-(3-Hidroximetil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

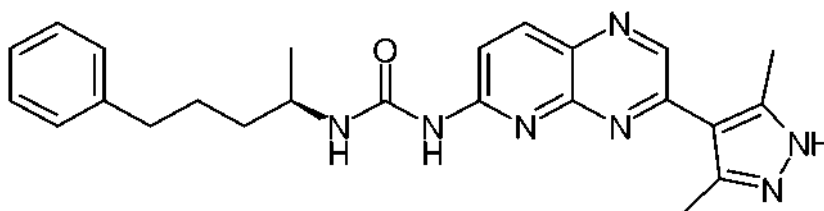


Compuesto 176: 1-(3-Morfolin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-(4-fenil-butil)-urea

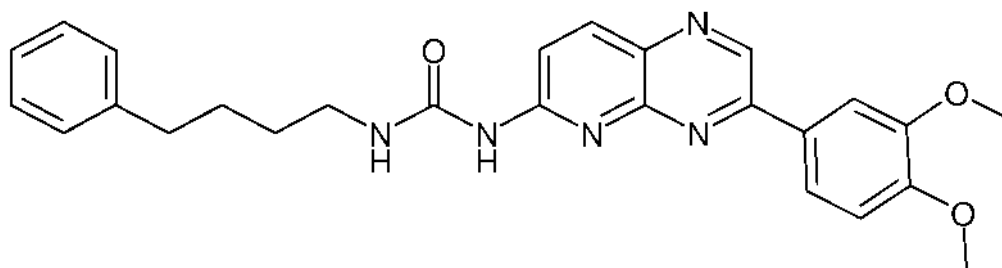


Compuesto 177: 1-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

5

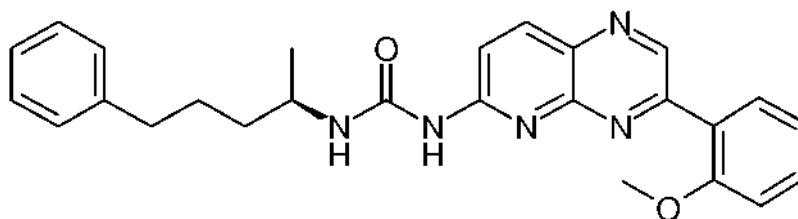


Compuesto 178: 1-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



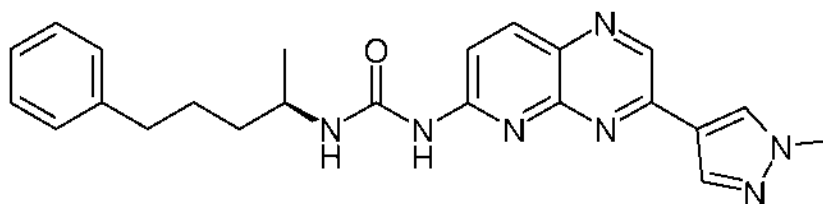
10

Compuesto 179: 1-[3-(2-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



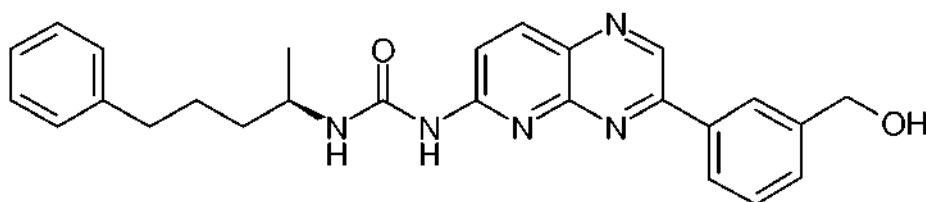
15

Compuesto 180: 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea

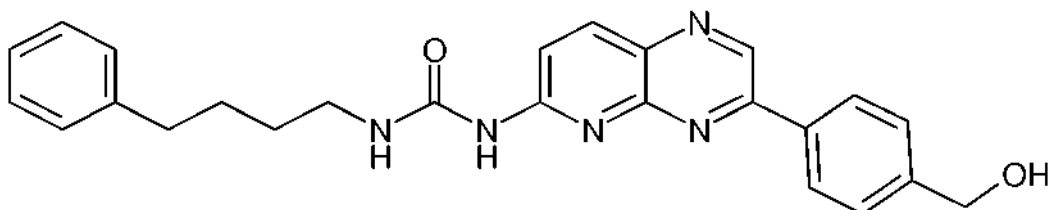


20

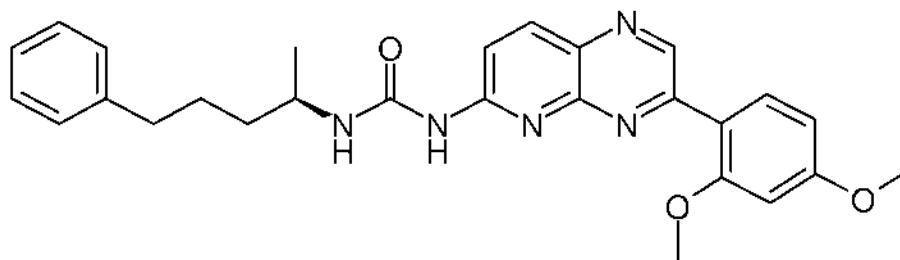
Compuesto 181: 1-[3-(3-Hidroximetil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



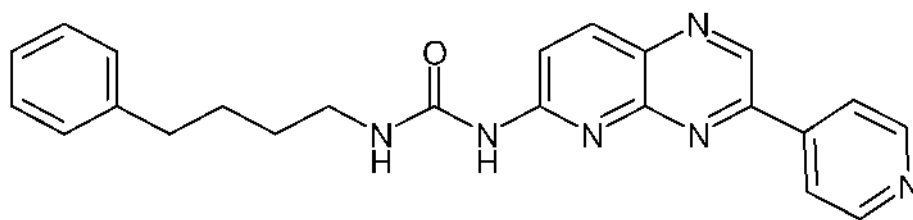
Compuesto 182: 1-[3-(4-Hidroximetil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



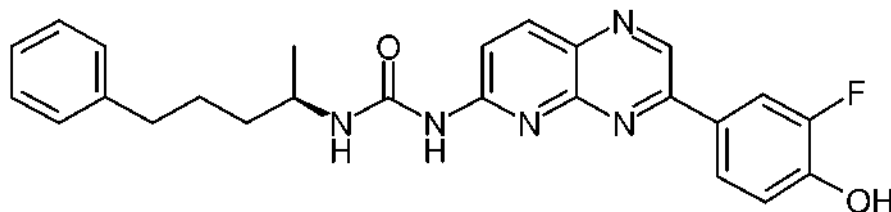
5 **Compuesto 183:** 1-[3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



10 **Compuesto 184:** 1-(4-fenil-butil)-3-(3-piridin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea

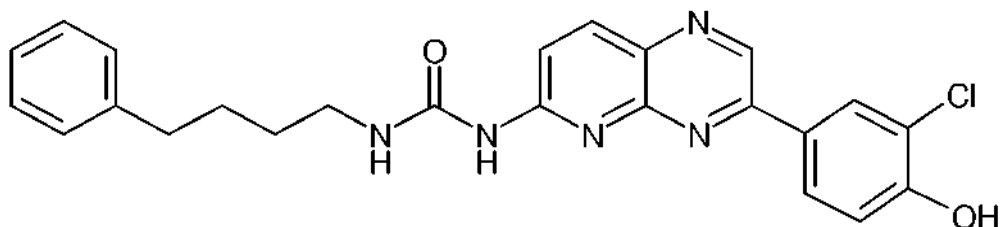


Compuesto 185: 1-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



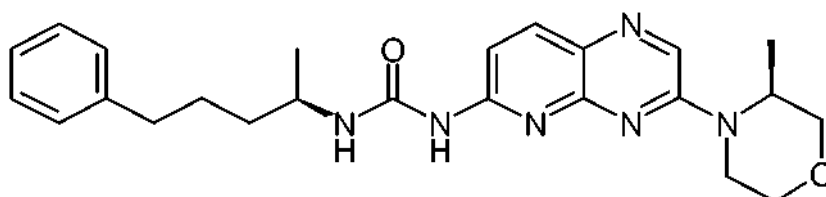
15

Compuesto 186: 1-[3-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

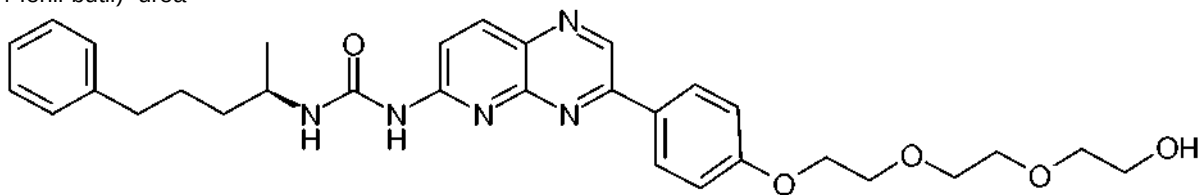


20

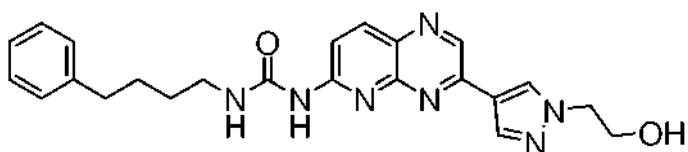
Compuesto 187: 1-[3-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



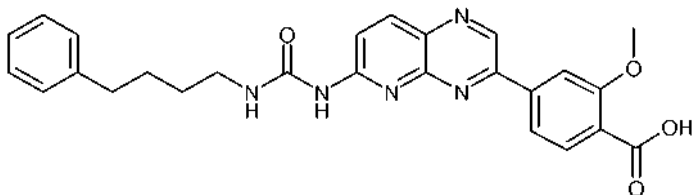
Compuesto 188: 1-[3-(4-{2-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)- urea



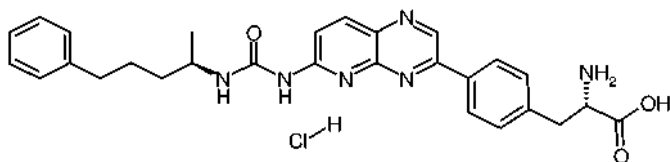
5 **Compuesto 189:** 1-[3-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



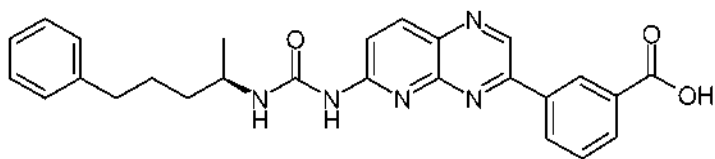
10 **Compuesto 194:** Ácido 2-metoxi-4-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-benzoico



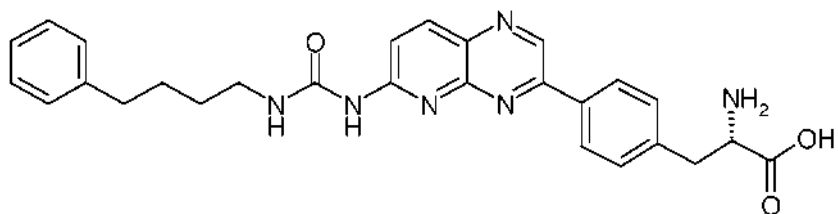
15 **Compuesto 195:** Ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil)-propiónico; clorhidrato



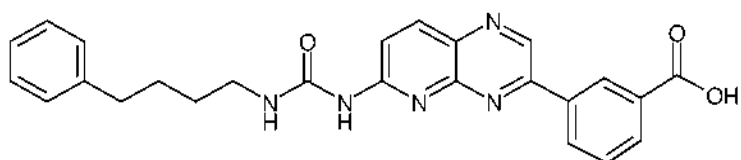
Compuesto 196: Ácido 3-{6-[3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-benzoico



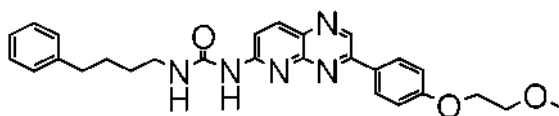
20 **Compuesto 197:** Ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil)-propiónico



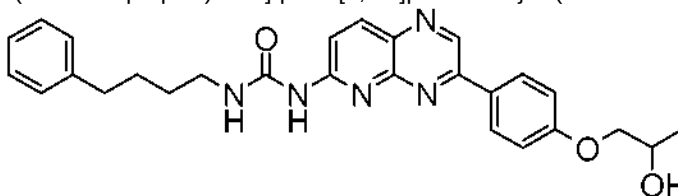
25 **Compuesto 198:** Ácido 3-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-benzoico



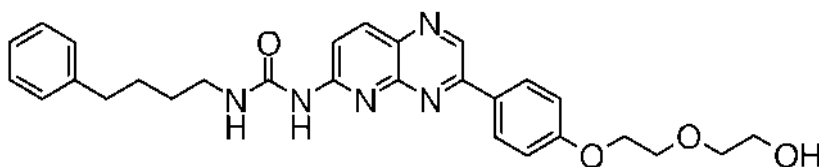
Compuesto 199: 1-{3-[4-(2-Metoxi-etoxi)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea



5 **Compuesto 200:** 1-{3-[4-(2-Hidroxi-propoxi)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea rac.

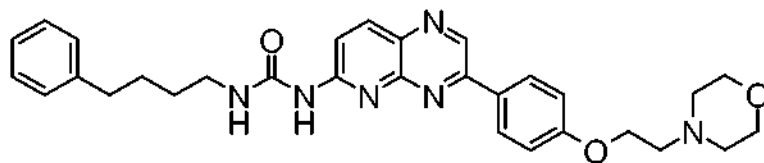


Compuesto 201: 1-{3-[4-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea



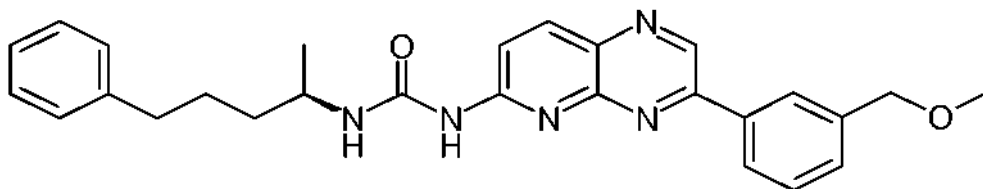
10

Compuesto 202: 1-{3-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea



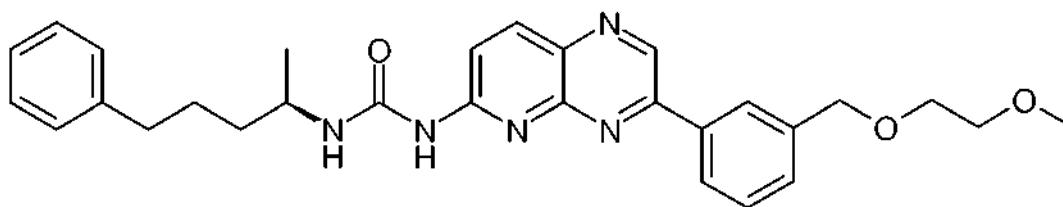
15

Compuesto 203: 1-{3-[3-Metoximetil-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

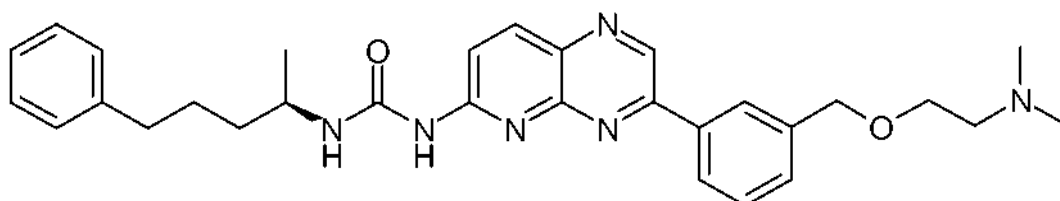


20

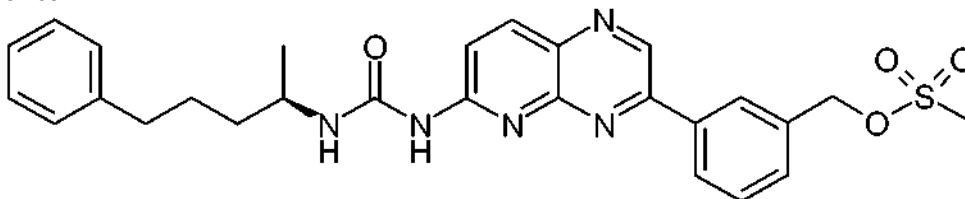
Compuesto 204: 1-{3-[3-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



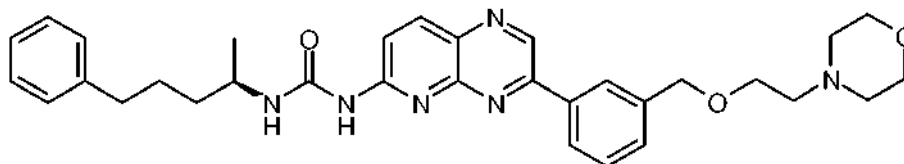
25 **Compuesto 205:** 1-{3-[3-(2-Dimetilamino-etoximetil)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



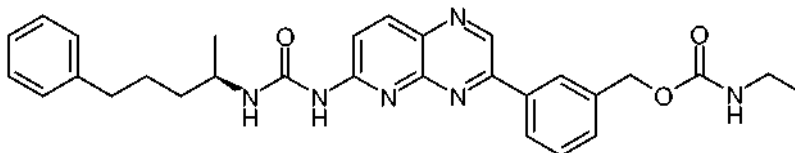
Compuesto 206: 3-{6-[3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-bencil éster del ácido metanosulfónico



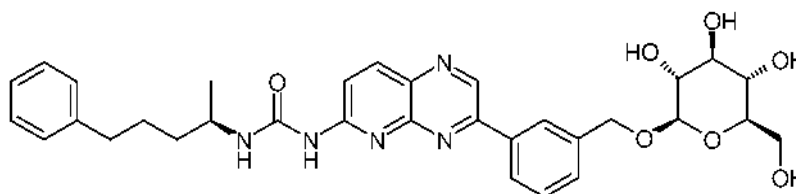
5 **Compuesto 207:** 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-13-[3-(2-morfolin-4-il-etoximetil)fenil]pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



10 **Compuesto 208:** 3-{6-[3-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-bencil éster del ácido etil-carbámico



15 **Compuesto 209:** 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-{3-[3-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloximetil)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



que pueden usarse para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos mediados por la ruta de transducción de señal ras-Raf-Mek-Erk.

Para evitar ambigüedades: cuando la estructura y el nombre químico de los compuestos explícitos mostrados anteriormente erróneamente no se corresponden entre sí, la estructura química definirá de forma no ambigua el compuesto explícito en particular.

Los compuestos genéricos mencionados anteriormente que tienen la fórmula general (I) y realizaciones preferidas, así como los compuestos de piridopirazina especificados explícitamente 90 a 189, 194 a 209 se designan en lo sucesivo de forma conjunta como "compuestos de acuerdo con la invención".

Las expresiones y términos especificados para explicar los compuestos de acuerdo con la invención que tienen la fórmula general (I), las realizaciones preferidas y los compuestos 90 a 189, 194 a 209 tienen básicamente los siguientes significados a menos que se especifique lo contrario en la descripción y reivindicaciones:

En el contexto de esta invención, la expresión "alquilo" abarca radicales de hidrocarburo acíclico, saturados o insaturados, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y tienen de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁₋₈, alquénilos C₂₋₈ y alquínilos C₂₋₈. Los alquénilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquínilos al menos un triple enlace C-C. Los alquínilos pueden tener también adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Son radicales alquilo preferidos metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, *n*-dodecilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂), -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo, octadienilo y octinilo.

Para los propósitos de esta invención, la expresión "cicloalquilo" significa hidrocarburos cíclicos no aromáticos que tienen de 1 a 3 anillos con 3 a 20, preferentemente 3 a 12 átomos de carbono, que pueden estar saturados o insaturados, más preferentemente cicloalquilo (C₃-C₈). El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi

o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo está condensado con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo como se define en el presente documento mediante cualquiera de los miembros de anillo posibles o deseados. El enlace a los compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse mediante cualquier miembro de anillo posible del radical cicloalquilo. Son radicales cicloalquilo preferidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo.

La expresión "heterociclilo" representa un radical orgánico cíclico de 3 a 14 miembros, preferentemente de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene al menos 1 heteroátomo, opcionalmente 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, siendo los heteroátomos iguales o diferentes y siendo el radical cíclico saturado o insaturado, pero no aromático. El radical heterociclilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, en el que, por ejemplo, el radical heterociclilo está condensado con un radical arilo, heteroarilo o cicloalquilo como se define en el presente documento mediante cualquiera de los miembros de anillo posibles o deseados. El enlace a los compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse mediante cualquier miembro de anillo posible del radical heterociclilo. Son radicales heterociclilo preferidos tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiapirrolidinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo y oxadiazolilo.

En el contexto de esta invención, la expresión "arilo" significa hidrocarburos aromáticos que tienen de 3 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 14 átomos de carbono, más preferentemente de 6 a 14 átomos de carbono. El radical arilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, en el que, por ejemplo, el radical arilo está condensado con un radical heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo como se define en el presente documento mediante cualquiera de los miembros de anillo posibles o deseados, por ejemplo con tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, imidazolidina, tiazolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, piperidina, furano, tiofeno, imidazol, tiazol, oxazol, isoxazol. El enlace a los compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse mediante cualquier miembro de anillo posible del radical arilo. Son radicales arilo preferidos, fenilo, bifenilo, naftilo y antraceno, y del mismo modo, indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

La expresión "heteroarilo" representa un radical cíclico aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo, si fuera adecuado 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, siendo los heteroátomos iguales o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferentemente de 0 a 3, el de los átomos de oxígeno y azufre, preferentemente 0 o 1. El radical heteroarilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, en el que, por ejemplo, el radical heteroarilo está condensado con un radical heterociclilo, arilo o cicloalquilo como se define en el presente documento mediante cualquiera de los miembros de anillo posibles o deseados. El enlace a los compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse mediante cualquier miembro de anillo posible del radical heteroarilo. Son radicales heteroarilo preferidos pirrolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazol, tetrazol, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, ftalazinilo, indolilo, indazolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo y acridinilo.

Para los propósitos de la presente invención, las expresiones "alquil-cicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquil-heterociclilo", "heterocicilalquilo", "alquil-arilo", "arilalquilo", "alquil-heteroarilo" y "heteroarilalquilo" significan alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo que son cada una como se ha definido anteriormente, y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está enlazado a los compuestos de la fórmula general (I) mediante un radical alquilo, preferentemente radical alquilo C₁-C₈, más preferentemente radical alquilo C₁-C₅.

El término sustituido, en conexión con "alquilo", "cicloalquilo", "heterociclilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-cicloalquilo", "alquil-heterociclilo", "alquil-arilo" y "alquil-heteroarilo", se entiende en el sentido de la presente invención, a menos que se haya definido explícitamente lo contrario anteriormente en la descripción y se defina en la reivindicaciones, como la sustitución de uno o más grupos de hidrógeno por F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, N(alquilo)₂, NO₂, SH, S-alquilo, SO₂-alquilo, OH, OCHF₂, OCF₃, OMe, OEt, O-CH₂-CH₂-OMe; O-CH₂-CH₂-OH; O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OMe; O-CH₂-CH₂-NMe₂; O-CH₂-CH₂-morfolinilo; O-Alquil-arilo, O-arilo, -O-CH-O-; O-C(O)-NH₂; OSO₂Me, OSO₃H, OP(O)(OH)₂, CHO, CO₂H, SO₃H, alquilo, Alquil-OH o 4-metil- piperazin-1-ilmetilo. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y las sustituciones pueden tener lugar en cualquier posición arbitraria y posible del grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

En el contexto de esta invención, la expresión "halógeno" abarca los átomos de halógeno: flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos sustituidos múltiplemente deben entenderse como aquellos que están sustituidos múltiplemente, por ejemplo doblemente o triplemente, tanto en el mismo átomo como en átomos diferentes, por ejemplo, triplemente sustituidos en los mismos átomos de C como en el caso de CF₃, -CH₂CF₃ o en posiciones diferentes como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes.

En la medida en que los compuestos de acuerdo con la invención tengan al menos un centro de asimetría, pueden estar presentes en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros puros y/o diastereoisómeros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereoisómeros. Las mezclas pueden estar presentes en cualquier proporción de mezcla arbitraria de los estereoisómeros.

Por tanto, por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención que tienen uno o una pluralidad de centros de quiralidad y que aparecen como sus racematos, pueden separarse en sus isómeros ópticos, es decir, enantiómeros o diastereómeros, por métodos *per se* conocidos. La separación puede realizarse por separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo o usando un ácido o base ópticamente activo o por derivatización con un reactivo ópticamente activo, tal como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y posterior separación del residuo.

Los compuestos de la invención pueden estar presente en forma de sus isómeros de doble enlace como isómeros E o Z "puros", o en forma de mezclas de estos isómeros de doble enlace.

En la medida de lo posible, los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes en forma de tautómeros.

Si estos poseen un grupo suficientemente básico, tal como, por ejemplo, una amina primaria, secundaria o terciaria, los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en sus sales fisiológicamente compatibles usando ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención se forman preferentemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfoacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman incluyen, entre otras, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, metanosulfonato, tosilato, carbonato, hidrogenocarbonato, formiato, acetato, triflato, sulfoacetato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, malato, embonato, mandelato, fumarato, lactato, citrato, glutaminato y aspartato. La estequiometría de las sales de los compuestos de acuerdo con la invención que se forman, puede ser un número múltiplo de 1, entero o no.

Si contienen un grupo lo suficientemente ácido, tal como el grupo carboxi, por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en sus sales fisiológicamente compatibles usando bases inorgánicas y orgánicas. Son bases inorgánicas posibles, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, y son bases orgánicas posibles etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dibenciletileno diamina y lisina. La estequiometría de las sales de los compuestos de acuerdo con la invención que se forman puede ser un número múltiplo de 1, entero o no.

Del mismo modo, se prefieren solvatos y en particular hidratos de los compuestos de acuerdo con la invención, que pueden obtenerse, por ejemplo, mediante ciclación a partir de un disolvente o a partir de una solución acuosa. En este contexto, pueden combinarse uno, dos, tres o un número arbitrario de moléculas de solvato o agua con los compuestos de acuerdo con la invención para formar solvatos e hidratos.

Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que están presentes en diversos estados de orden, que se dedican como modificaciones o formas polimórficas. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir seriamente con respecto a las propiedades físicas. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes en diversas formas polimórficas, en cuyo caso, determinadas condiciones pueden ser metaestables.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes del mismo modo en forma de cualquiera de los profármacos, tales como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en los que la verdadera forma biológicamente activa se libera únicamente mediante catabolismo.

Se sabe además que las sustancias químicas se convierten en metabolitos en el organismo, lo que opcionalmente puede inducir del mismo modo el efecto biológico deseado, posiblemente incluso en una forma más distinta.

Los profármacos y metabolitos correspondientes de los compuestos de acuerdo con la invención también deben considerarse como pertenecientes a la invención.

Ahora se determinó de forma sorprendente y ventajosa que los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar simultáneamente o tener un efecto modulador o inhibidor sobre una o más rutas o enzimas de transducción de señales. En este contexto, se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar o tener un efecto modulador o inhibidor con alta selectividad.

Los efectos ventajosos sorprendentes de los compuestos de acuerdo con la invención permiten la persecución de múltiples enfoques de terapia en estados fisiológicos y/o patofisiológicos o escenarios clínicos que son sensibles para el tratamiento o modulación de, o están mediados por, una o más rutas de transducción de señales.

Se determinó adicionalmente de forma sorprendente y ventajosa que los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar también con alta selectividad o tener un efecto modulador o inhibidor sobre la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk o enzimas de la misma y que los múltiples mecanismos de acción y enfoques de terapias descritos anteriormente también pueden usarse con esta ruta o enzimas de señalización que comprenden una

cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: "compuesto 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 y/o compuesto 209" y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes farmacéuticamente compatibles cubiertos por la presente invención.

El término "modulación" se entiende de acuerdo con la invención del siguiente modo: "activación, activación parcial, inhibición, inhibición parcial". En este caso, pertenece al conocimiento especializado de un especialista normal en la técnica medir y determinar dicha activación, activación parcial, inhibición, inhibición parcial mediante los métodos habituales de medición y determinación. Por tanto, una activación parcial puede medirse y determinarse en relación con una actividad completa; asimismo, una inhibición parcial en relación con una inhibición completa.

Las expresiones "inhibir, inhibición y/o retardo" se entienden del siguiente modo de acuerdo con la invención: "acción inhibidora parcial o completa, inhibición y/o retardo". En este caso, pertenece al conocimiento especializado de los especialistas normales en la técnica medir y determinar dicha acción inhibidora, inhibición, y/o retardo mediante los métodos habituales de medición y determinación. Por tanto, una acción inhibidora parcial, inhibición y/o retardo, por ejemplo, puede medirse y determinarse en relación a una acción inhibidora completa, inhibición y/o retardo.

Los términos "modulación" e "inhibidor, inhibición y/o retardo" en relación con "enzimas" y/o "quinasas" dentro del alcance de esta invención se refieren tanto a la forma inactiva (enzimáticamente inactiva) y/o forma activa (enzimáticamente activa) de la enzima y/o quinasa respectiva. Esto significa dentro del alcance de esta invención que el compuesto de acuerdo con la invención puede tener un efecto modulador sobre la forma inactiva, forma activa o ambas formas de la enzima y/o quinasa.

En un aspecto adicional, el objetivo de la invención se consiguió sorprendentemente preparando los compuestos de acuerdo con la invención que pueden usarse para producir un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos, donde el tratamiento o prevención se logra mediante la modulación de la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk.

En un aspecto adicional, el objetivo de la invención se consiguió sorprendentemente preparando los compuestos de acuerdo con la invención que pueden usarse para producir un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos, mediados por la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk.

En un aspecto adicional, el objetivo de la invención se consiguió sorprendentemente preparando los compuestos de acuerdo con la invención que pueden usarse para producir un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos, donde el tratamiento o prevención se logra mediante la modulación de la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk.

En una realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se preparan para los usos descritos anteriormente, donde la modulación de la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk se logra mediante la modulación de una o más enzimas seleccionadas entre el grupo que consiste en: "tirosina quinasa, serina/treonina quinasa, receptor tirosina quinasa, tirosina quinasa citoplasmática, serina/treonina quinasa citoplasmática" y preferiblemente seleccionadas entre el grupo que consiste en: "Erk, Erk1, Erk2".

En un aspecto adicional, el objetivo de la invención se consiguió sorprendentemente preparando los compuestos de acuerdo con los aspectos, realizaciones preferidas y usos descritos anteriormente que pueden usarse para producir un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos, donde el tratamiento o prevención se logra mediante la modulación de una o más enzimas.

En una realización preferida adicional, los compuestos de acuerdo con la invención se preparan para los usos descritos anteriormente, donde la modulación es una inhibición.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse dentro del alcance de esta invención a todos los mamíferos conocidos, en particular, seres humanos, para el tratamiento y/o prevención.

En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se preparan para los usos descritos anteriormente, donde el mamífero se selecciona entre el grupo que consiste en: "ser humano, animal doméstico, ganado, mascota, ganado vacuno, vacas, ovejas, cerdos, cabras, caballos, ponis, burros, burdéganos, mulas, liebres, conejos, gatos, perros, cobayas, hámsteres, ratas, ratones" y es preferiblemente un ser humano.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse dentro del alcance de esta invención para el tratamiento y/o prevención de todos los estados fisiológicos y/o patofisiológicos conocidos.

En una realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se preparan para los usos descritos anteriormente, donde los estados fisiológicos y/o patofisiológicos se seleccionan entre el grupo que consiste en: "tumores malignos, tumores benignos, enfermedades inflamatorias, inflamaciones, dolor, enfermedades reumáticas, enfermedades artríticas, infecciones por VIH, enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, reumatismo, artritis, SIDA, ARC (complejo relacionado con SIDA), sarcoma de Kaposi, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o meninges, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedades hiperproliferativas, psoriasis, endometriosis, cicatrices, hiperplasia benigna de próstata (BPH), enfermedades del sistema inmune, enfermedades autoinmunes, enfermedades de inmunodeficiencia, tumor de colon, tumor gástrico, tumor intestinal, tumor pulmonar, tumor pancreático, tumor de ovario, tumor prostático, leucemia, melanoma, tumor hepático, tumor renal, tumor de cabeza, tumor de garganta, glioma, tumor de mama, cáncer uterino, cáncer endometrial, carcinoma cervico-uterino, tumor cerebral, adeno-acantoma, cáncer de la vejiga, tumor gástrico, tumor colorrectal, cáncer esofágico, tumor ginecológico, tumor de ovario, cáncer de la tiroides, linfoma, leucemia crónica, leucemia aguda, reestenosis, diabetes, nefropatía diabética, enfermedades fibróticas, fibrosis quística, nefroesclerosis maligna, síndrome de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órganos, glomerulopatía, enfermedades metabólicas, tumores sólidos/fijos, artritis reumática, retinopatía diabética, asma, alergias, enfermedades alérgicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad inflamatoria del intestino, fibrosis, arteriosclerosis, enfermedades cardíacas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades angiogénicas, enfermedades renales, rinitis, enfermedad de Grave, isquemia focal, fallo cardíaco, isquemia, hipertrofia cardíaca, fallo renal, malfunción miocítica cardíaca, alta presión sanguínea, vasoconstricción, ictus, choque anafiláctico, aglutinación de plaquetas, atrofia esqueleto-muscular, obesidad, sobrepeso, homeostasis de la glucosa, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, ataque al corazón, infarto cardíaco, hiperglucemia, hipoglucemia, hipertensión".

En un aspecto adicional de la presente invención, el objetivo de la invención se consiguió sorprendentemente preparando los compuestos de acuerdo con los aspectos, realizaciones preferidas y usos descritos anteriormente, para su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos, donde el medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En un aspecto adicional de la presente invención, el objetivo de la invención se consiguió sorprendentemente preparando los compuestos de acuerdo con los aspectos, realizaciones preferidas y usos descritos anteriormente, para su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos, donde el medicamento se administra con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional antes y/o durante y/o después del tratamiento.

En un aspecto adicional de la presente invención, el objetivo de la invención se consiguió sorprendentemente preparando los compuestos de acuerdo con los aspectos, realizaciones preferidas y usos descritos anteriormente, para su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos, donde el medicamento se administra antes y/o durante y/o después del tratamiento con radioterapia y/o cirugía.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse dentro del alcance de esta invención con todas las sustancias farmacológicamente activas conocidas en una terapia de combinación como se describe.

En una realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se preparan para los usos descritos anteriormente, donde la sustancia farmacológicamente activa adicional se selecciona entre el grupo que consiste en: "inhibidores de ADN topoisomerasa I y/o II, intercalantes del ADN, agentes alquilantes, desestabilizadores de microtúbulos, agonistas y/o antagonistas de hormonas y/o receptores de factores de crecimiento, anticuerpos contra factores de crecimiento y sus receptores, inhibidores de quinasa, alquilfosfolípidos, antimetabolitos".

En una realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se preparan para los usos descritos anteriormente, donde la sustancia farmacológicamente activa adicional se selecciona entre el grupo que consiste en: "asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecano, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, vindesina, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, oxaliplatino, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, vinorelbina, epotilona, gemcitabina, Taxotere, BCNU, CCNU, DTIC, 5-fluorouracilo, Herceptin, Avastin, Erbitux, Sorafenib, Gleevec, Iressa, Tarceva, rapamicina, perifosina, miltefosina, edelfosina, actinomicina D".

La administración oral puede tener lugar, por ejemplo, en forma sólida como comprimido, cápsula, cápsula de gel,

grajea, granulo o polvo pero también en forma de una solución potable. Para administración oral, los nuevos compuestos de acuerdo con la invención, como se ha definido anteriormente en este documento, pueden combinarse con adyuvantes y excipientes fisiológicamente compatibles conocidos habitualmente usados, tales como goma arábica, talco, almidón, azúcar tal como, por ejemplo, azúcar de maná, metilcelulosa, lactosa, gelatina, tensioactivos, 5 estearato de magnesio, ciclodextrina, excipientes acuosos o no acuosos, diluyentes, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, conservantes y aromatizantes (por ejemplo, aceites en éter). Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden dispersarse en una micropartícula, por ejemplo, composición de nanopartículas.

La administración no oral puede lograrse, por ejemplo, por inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular de 10 soluciones acuosas u oleosas estériles, suspensiones o emulsiones, mediante implantes o por pomadas, cremas o supositorios. Opcionalmente, la administración puede lograrse como una forma retardada. Los implantes pueden contener materiales inertes, por ejemplo, polímeros biológicamente degradables o siliconas sintéticas tales como, por ejemplo, caucho de silicona. La administración intravaginal puede lograrse mediante anillos vaginales, por ejemplo, la administración intrauterina puede tener lugar, por ejemplo, mediante diafragmas u otros dispositivos intrauterinos 15 adecuados. Además, la administración transdérmica puede proporcionarse, en particular mediante una formulación adecuada para este fin y/o medio adecuado tal como emplastos, por ejemplo.

Como ya se ha explicado, los nuevos compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con 20 sustancias farmacéuticamente activas adicionales. Dentro del marco de una terapia de combinación, los constituyentes activos individuales pueden administrarse simultáneamente o por separado y mediante la misma vía (por ejemplo, oral) o por vías diferentes (por ejemplo, oral y como inyección). Pueden presentarse o administrarse en las mismas o diferentes cantidades en una dosis unitaria. Puede aplicarse un cierto régimen de dosificación en la medida en que este parezca apropiado. De este modo, puede combinarse una pluralidad de los nuevos compuestos de acuerdo con la invención entre sí.

La dosificación puede variar de acuerdo con el tipo de indicación, la gravedad de la enfermedad, el tipo de 25 administración, la edad, sexo, peso corporal y sensibilidad del sujeto a tratar sobre un amplio intervalo. Pertenece a las capacidades de un especialista en la técnica la determinación de una "cantidad farmacológicamente eficaz" de la composición farmacéutica combinada. La administración puede prepararse en una única dosis o una pluralidad de 30 dosis diferentes.

Una monodosis adecuada es de 0,001 mg a 100 mg de la sustancia activa, es decir, al menos un compuesto de acuerdo con la invención y opcionalmente una sustancia farmacéuticamente activa adicional, por kg de peso corporal 35 de un paciente.

En un aspecto adicional de la presente invención, por consiguiente las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: 40 "compuesto 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 y/o compuesto 209" y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes farmacéuticamente compatibles están cubiertos por la presente invención. 45

Composiciones farmacéuticas preferidas particularmente preferidas son aquellas que comprenden al menos uno de los compuestos preferidos mencionados anteriormente de acuerdo con la invención. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también pueden contener, además de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, como ha definido previamente, al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional, como se ha 50 descrito en detalle anteriormente en este documento.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención contienen al menos uno de los nuevos compuestos de acuerdo con la invención, como se ha definido anteriormente en este documento, en una cantidad farmacológicamente activa, preferiblemente en una monodosis, por ejemplo, la monodosis mencionada anteriormente y preferiblemente en 55 una forma de administración que permita administración oral.

Con respecto a las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la invención y con respecto al uso de los compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos, se hace referencia a las indicaciones formuladas en relación con el uso de los nuevos compuestos de acuerdo con la invención en sí mismos 60 con respecto a las posibilidades para uso y administración.

En un aspecto adicional de la presente invención, el objetivo de la invención se consiguió sorprendentemente preparando un kit que comprende una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto preferido de acuerdo con la invención presentado anteriormente y una cantidad farmacológicamente activa de al menos una 65 sustancia farmacológicamente activa adicional definida anteriormente en este documento.

La denominación de los compuestos de acuerdo con la invención que tienen la fórmula general (I) junto con realizaciones ejemplares preferidas y en particular los compuestos **90** a **189**, **194** a **209** se hizo usando AutoNom 2000 - Software (ISIS TM/ Draw 2.5; MDL).

5 Regulaciones sintéticas generales para los compuestos de acuerdo con la invención

Los procedimientos para fabricar pirido[2,3-b]pirazina sustituida de acuerdo con la invención se explican a continuación.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse de acuerdo con los correspondientes procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. Además, remítase a las memorias descriptivas de patente WO 2004/104002, WO 2004/104003, WO2007/054556 y WO 2008/138878 o a los correspondientes métodos conocidos en la bibliografía para fabricar los compuestos de acuerdo con la invención. Para fabricar los compuestos iniciales, compuestos intermedios y la piridopirazina de acuerdo con la invención, remítase entre otras cosas, a la siguiente
15 bibliografía principal, cuyo contenido se adjunta con la presente para formar una parte integral de la descripción de la presente solicitud de presentación:

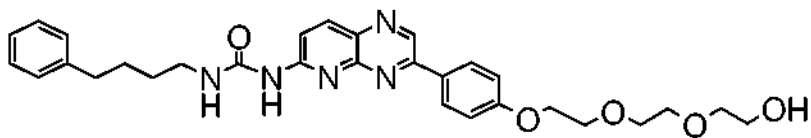
- 1) Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Volumen 4/1 a, pág. 343-350
- 20 2) Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, 4ª edición, Volumen E 7b (Parte 2), pág. 579; Degussa GB 1184848 (1970); p. Seko, et al. EP 735025 (1996)
- 3) D. Catarzi, et al.; J. Med. Chem. 1996, 1330-1336; J. K. Seydel, et al.; J. Med. Chem. 1994, 3016-3022
- 25 4) Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Volumen E 9c, pág. 231-235
- 5) Houben-Weyl/Science of Synthesis, Volumen 16, pág. 1269
- 6) C. L. Leese, H. N. Rydon J. Chem. Soc. 1955, 303-309; T. S. Osdene, G. M. Timmis J. Chem. Soc. 1955, 2033-2035
30 7) W. He, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 3097-3100
- 8) M. S. A. El-Gaby, et al. Indian J. Chem. Sect. B 2001,40, 195- 200; M. R. Myers, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 3091-3096 ; A. R. Renslo, et al. J. Amer. Chem. Soc. 1999, 121, 7459-7460 ; C. O. Okafor, et al. J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 199-203; C. R. Hopkins, et al. Tet. Lett. 2004, 45, 8631-8633
- 35 9) J. Yin, et al. Org. Lett. 2002, 4, 3481-3484 ; O. A. El-Sayed, et al. Arch. Pharm. 2002, 335, 403-410 ; C. Temple, et al. J. Med. Chem. 1992, 35, 988-993
- 40 10) A. M. Thompson, et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4200-4211; N. A. Dales, et al. Org. Lett. 2001,2313-2316; G. Dannhardt, et al. Arch. Pharm. 2000, 267-274; G. S. Poindexter, et al. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 507-521; J.-M. Receveur, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 5075-5080
- 45 11) G. Heinisch, et al. Arch. Pharm. 1997, 207-210; K. Matsuno, et al. J. Med. Chem. 2002, 45, 4513-4523; A. M. Papini, et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 5224-5229
- 12) L. Mao, et al. Synthesis 2004, 15, 2535-2539; M. Darabantu, et al. Tetrahedron 2005, 61,2897-2905; E. Ford, et al. Tet. Lett. 2000, 41, 3197-3198; T. Shiota, et al. J. Org. Chem. 1999, 64, 453-457
50 13) J. F. Miravet, et al. Org. Lett. 2005, 7, 4791-4794; A. L. Castelhana, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1501-1504.
- 14) J. W. Huffmann, et al. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 247-262; T. Liu, et al. Org. & Biomolecular Chem. 2005, 3, 1525-1533.
55

La invención se explicará en detalle con referencia a los siguientes ejemplos, sin que esté restringida a estos ejemplos.

Ejemplos

Compuesto 90

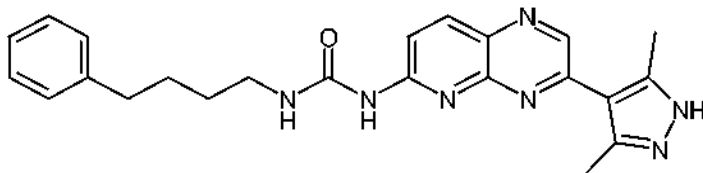
5 1-[3-(4-{2-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



10 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,08 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,30 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,14 (m, 3H), 4,57 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm
pf: 142 °C

Compuesto 91

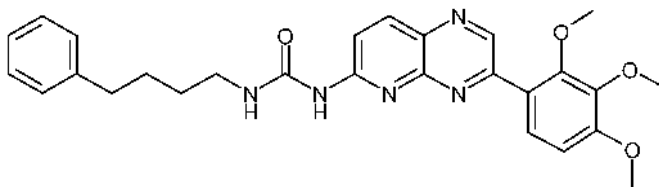
15 1-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



20 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 12,61 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,90 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,50 (m, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), ppm
pf: 299-300 °C

Compuesto 92

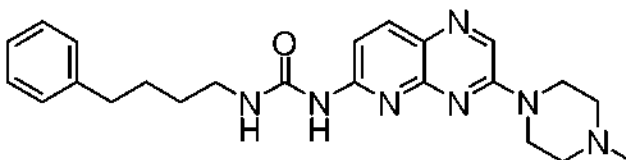
25 1-(4-fenil-butil)-3-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



30 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,10 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) ppm
pf: 135-138 °C

Compuesto 93

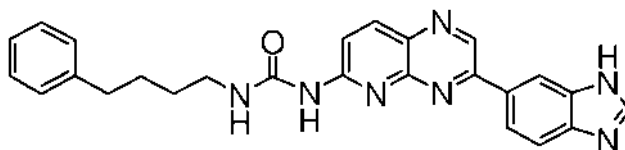
35 1-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



40 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,73 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,21 (m, 6H), 3,75 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,54 (m, 2H) ppm
pf: 181-183 °C

Compuesto 94

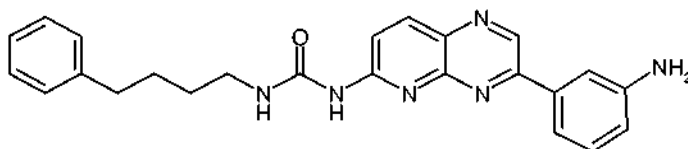
1-[3-(3H-Benzoimidazol-5-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 12,72 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,36 (m, 2H), 8,23 (s a, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 3,35 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (m, 2H) ppm
pf: 226 °C

Compuesto 95

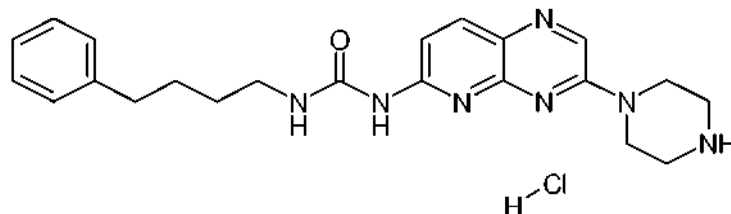
1-[3-(3-Amino-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,07 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 200-203 °C

Compuesto 96

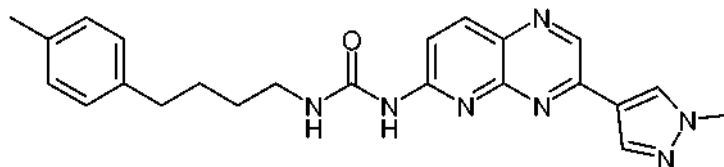
1-(4-fenil-butil)-3-(3-piperazin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea; clorhidrato



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,79 (m, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,23 (m, 6H), 3,99 (m, 4H), 3,29 (m, 6H), 2,64 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H) ppm
pf: 209-211 °C

Compuesto 97

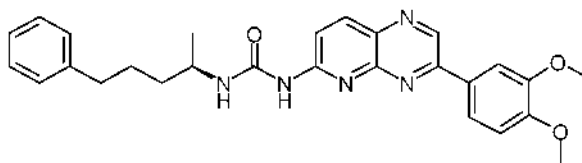
1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-p-tolil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,79 (m, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,24 (s a, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H) ppm
pf: 202-204 °C

Compuesto 98

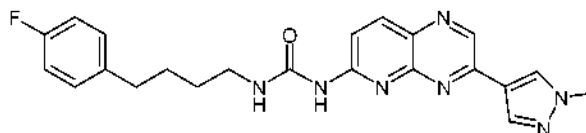
1-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,01 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,16 (m, 6H), 3,87 (m, 7H), 2,64 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,22 (d, 3H) ppm
pf: 195-197 °C

Compuesto 99

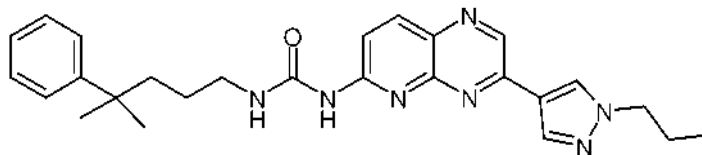
1-[4-(4-Fluoro-fenil)-butil]-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,03 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 197-200 °C

Compuesto 100

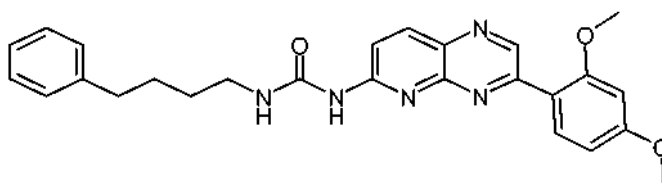
1-(4-Metil-4-fenil-pentil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,97 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 0,87 (m, 3H) ppm
pf: 205-207 °C

Compuesto 101

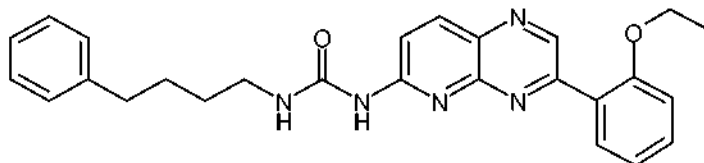
1-[3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,05 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) ppm
pf: 200 -203 °C

Compuesto 102

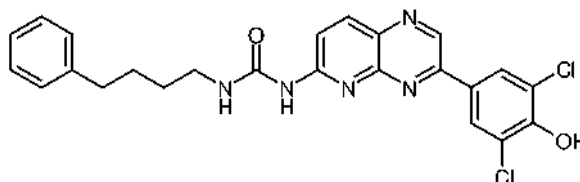
1-[3-(2-Etoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,09 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (m, 3H) ppm
pf: 173-175 °C

Compuesto 103

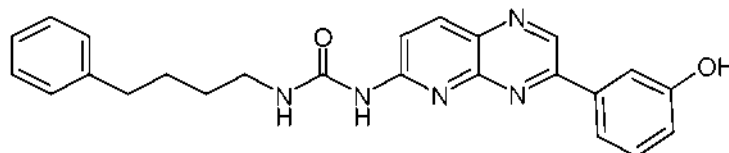
1-[3-(3,5-Dicloro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,87 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,36 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,11 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 271 -273 °C

Compuesto 104

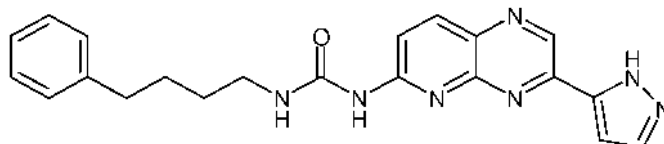
1-[3-(3-Hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-dd₆): = 10,10 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,989 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 226 -228 °C

Compuesto 105

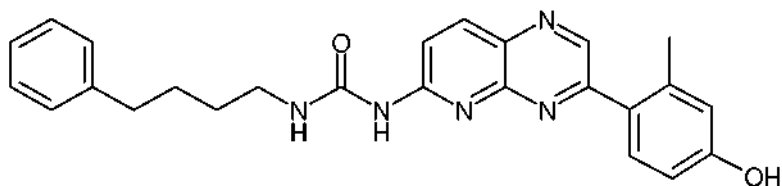
1-(4-fenil-butil)-3-[3-(2H-pirazol-3-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 13,44 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm
pf: 280 °C (dec.)

Compuesto 106

1-[3-(4-Hidroxi-2-metil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



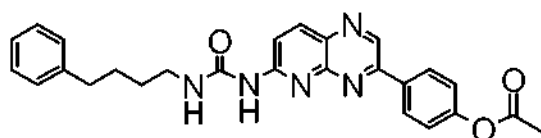
5

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,10 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H) ppm
pf: 207-210 °C

10

Compuesto 107

4-{6-[3-(4-Fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil éster del ácido acético



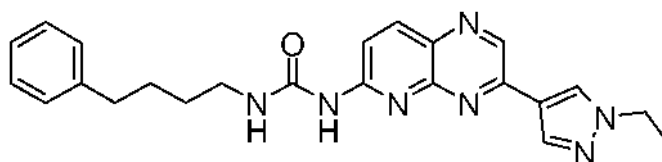
15

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,13 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,36 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm
pf: 220 °C

20

Compuesto 108

1-[3-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



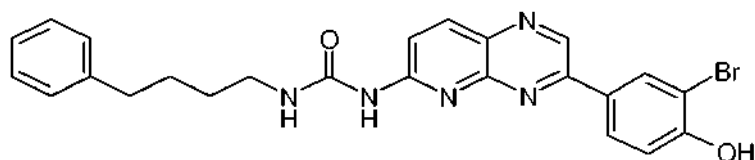
25

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,01 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,44 (t, 3H) ppm
pf: 207 -208 °C

30

Compuesto 109

1-[3-(3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



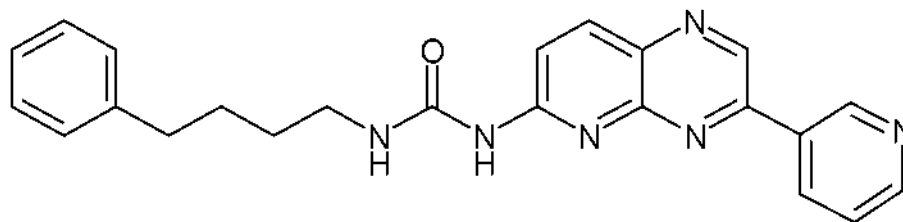
35

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,95 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 238 -241 °C

40

Compuesto 110

1-(4-fenil-butil)-3-(3-piridin-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea

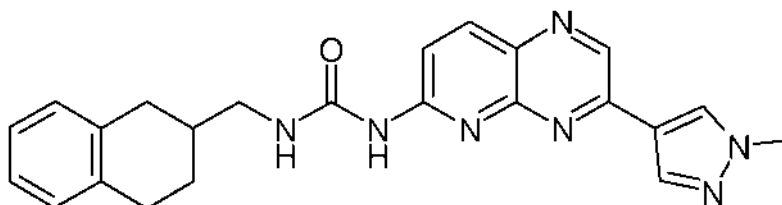


5

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,17 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,49 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm

Compuesto 111

1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-urea

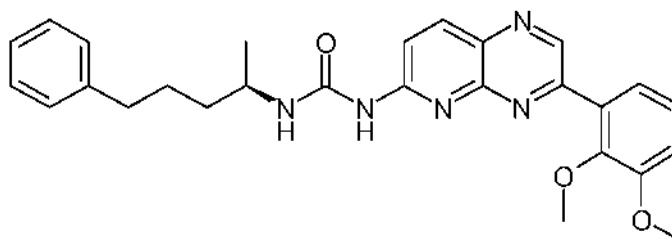


15

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,08 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,09 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,55 (m, 1H) ppm
pf: 230-233 °C

Compuesto 112

1-[3-(2,3-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



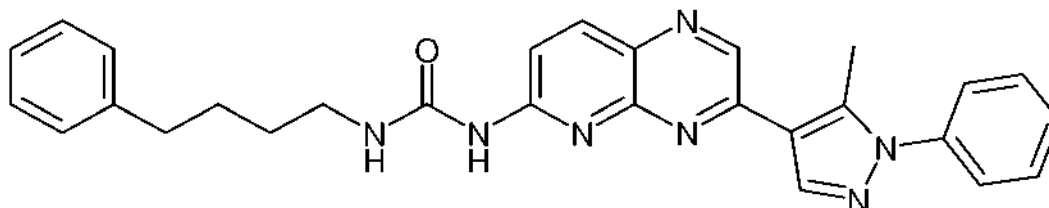
25

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,04 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,18 (d, 3H) ppm
pf: 150-153 °C

30

Compuesto 113

1-[3-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



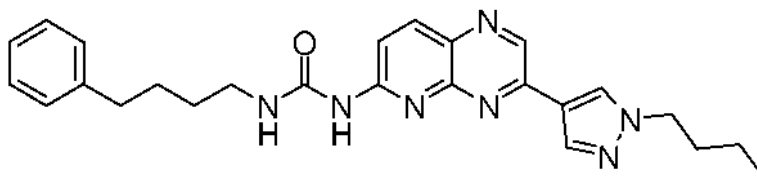
35

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,11 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,57 (m, 6H), 7,14 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,57 (m, 2H) ppm

pf: 224-226 °C

Compuesto 114

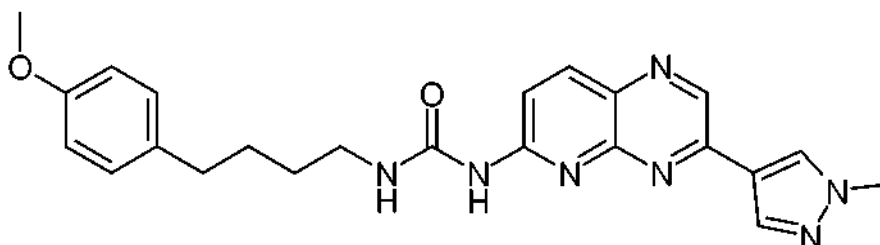
5 1-[3-(1-Butil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



10 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,01 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,90 (t, 3H) ppm

Compuesto 115

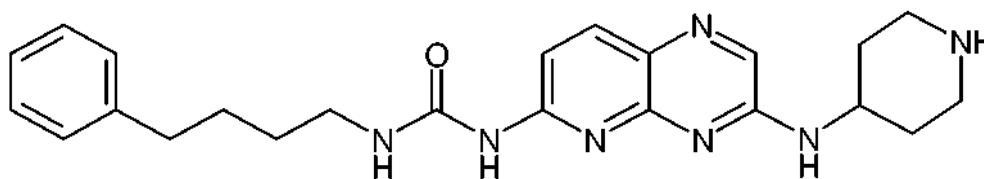
15 1-[4-(4-Metoxi-fenil)-butil]-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



20 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,01 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), ppm
pf: 195-196 °C

Compuesto 116

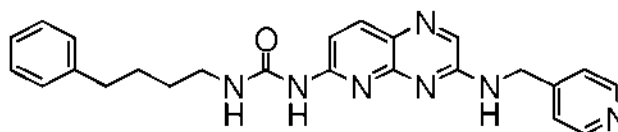
25 1-(4-Fenil-butil)-3-[3-(piperidin-4-ilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



30 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,14 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (m, 4H), 7,22 (m, 6H), 4,61(m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 4H) ppm
pf: 243 (dec.)

Compuesto 117

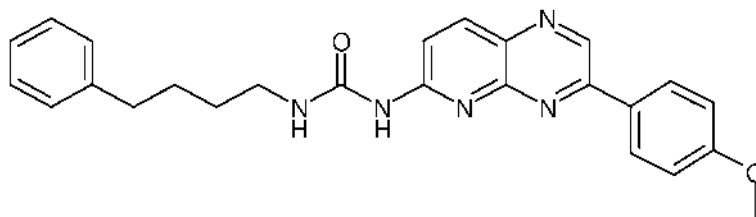
35 1-(4-Fenil-butil)-3-{3-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-urea



40 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,65 (s, 1H), 9,12 (s a, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 6H), 4,61 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,49 (m, 2H) ppm

Compuesto 118

1-[3-(4-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

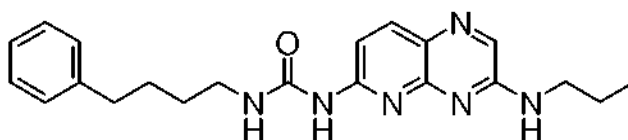


5

RMN ^1H (DMSO- d_6): = 10,08 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,31 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,12 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
 pf: 200-203 °C

Compuesto 119

1-(4-fenil-butil)-3-(3-propilamino-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea

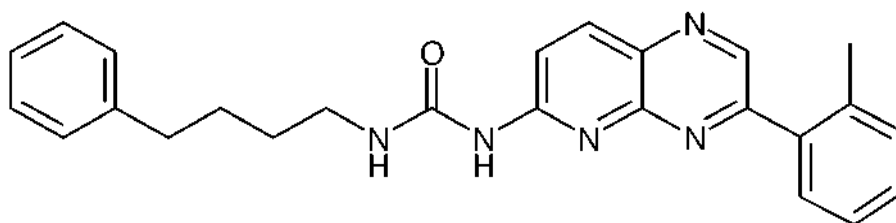


15

RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,62 (s, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,21 (m, 6H), 3,32 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 0,91 (m, 3H) ppm
 pf: 118-120 °C

Compuesto 120

1-(4-fenil-butil)-3-(3-o-tolil-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea

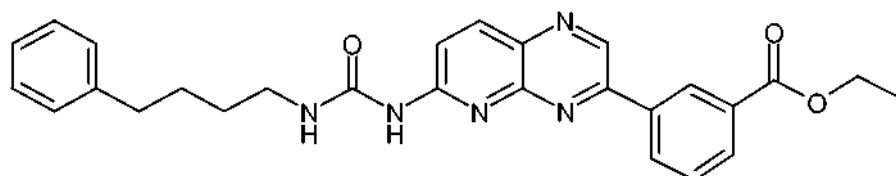


25

RMN ^1H (DMSO- d_6): = 10,15 (s, 1H), 9,27 (s a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,17 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,56 (m, 2H) ppm
 pf: 158-160 °C

Compuesto 121

Éster etílico del ácido 3-[6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il]-benzoico



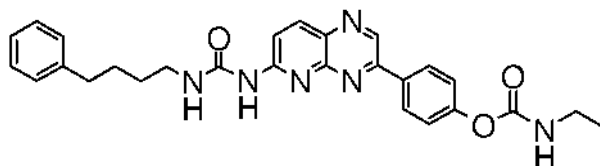
35

RMN ^1H (DMSO- d_6): = 10,16 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,16 (m, 5H), 4,37 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,36 (m, 3H) ppm
 pf: 190-191 °C

40

Compuesto 122

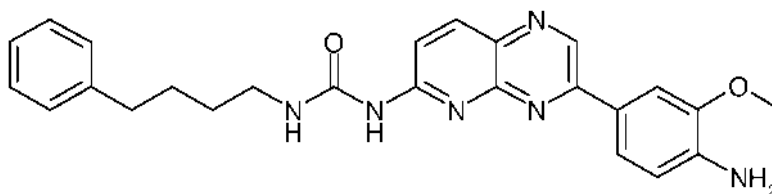
4-{6-[3-(4-Fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil éster del ácido etil-carbámico



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,12 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,30 (s a, 1H), 8,33 (m, 3H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,11 (m, 3H) ppm
pf: 198 °C

Compuesto 123

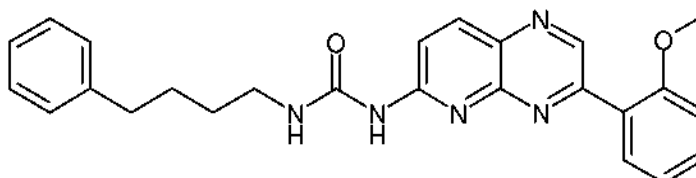
1-[3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,00 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,31 (s a, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,12 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm

Compuesto 124

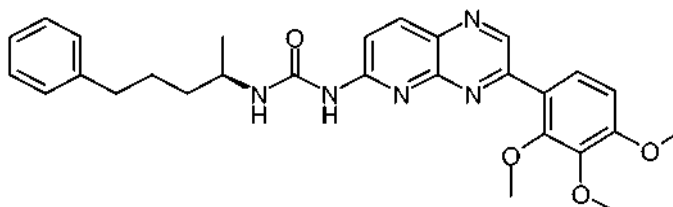
1-[3-(2-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,09 (s, 1H), 9,29 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,57 (m, 2H) ppm
pf: 173-177 °C

Compuesto 125

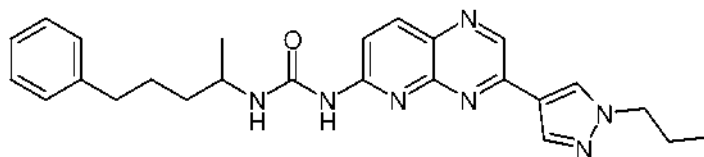
1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,02 (s, 1H), 9,25 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,19 (d, 3H) ppm
pf: 123-125 °C

Compuesto 126

1-(1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



5

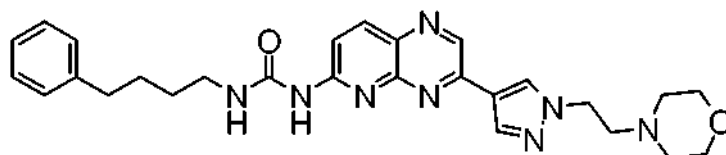
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,91 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,86 (t, 3H) ppm

10 pf: 166-168 °C

Compuesto 127

1-{3-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenilbutil)-urea

15



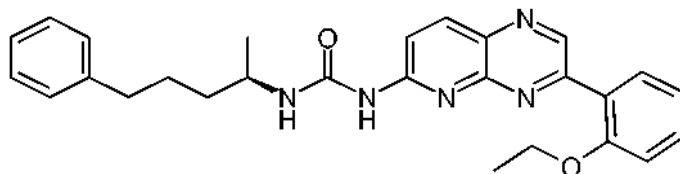
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,01 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm

20 pf: 190-193 °C

Compuesto 128

1-[3-(2-Etoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

25



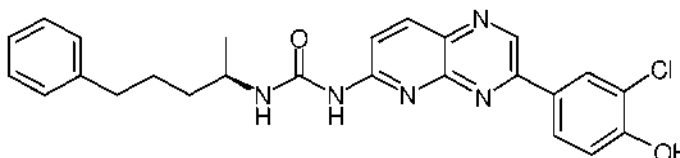
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,00 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,36 (m, 3H), 1,19 (m, 3H) ppm

30 pf: 144-146 °C

Compuesto 129

1-[3-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

35

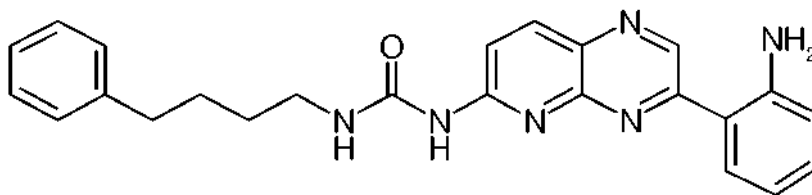


RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,93 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm

40 pf: 225-228 °C

Compuesto 130

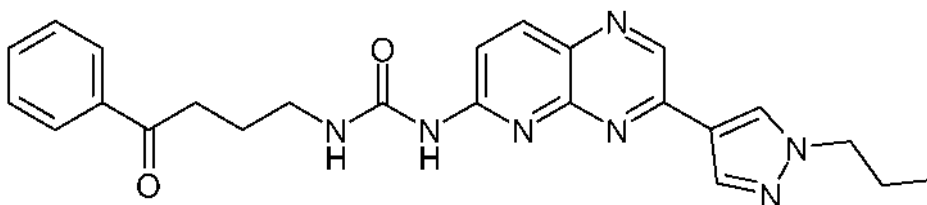
1-[3-(2-Amino-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,1 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,20 (m, 8H), 7,14 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 2,66 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,57 (m, 2H) ppm
pf: 190-191 °C

Compuesto 131

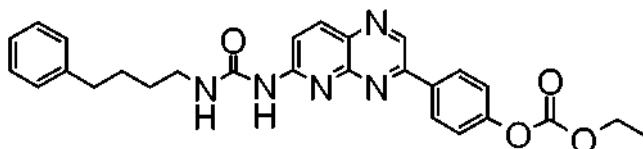
1-(4-Oxo-4-fenil-butil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,03 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,86 (t, 3H) ppm
pf: 210-211 °C

Compuesto 132

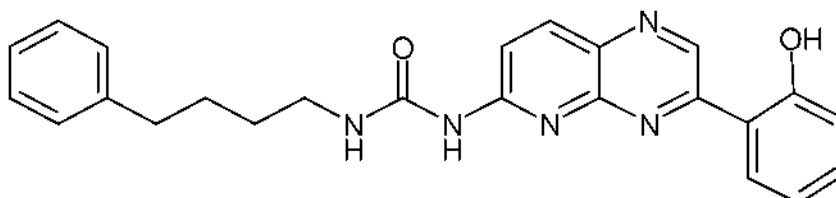
4-{6-[3-(4-Fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil éster de éster etílico del ácido carbónico



RMN ¹H(DMSO-d₆): = 10,14 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,38 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,17 (m, 5H), 4,30 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,32 (t, 3H) ppm
pf: 212 °C

Compuesto 133

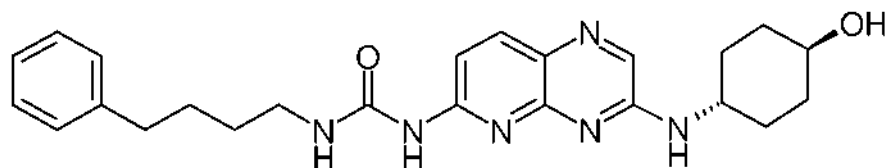
1-[3-(2-Hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 12,83 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,57 (m, 2H) ppm
pf: 247-248 °C

Compuesto 134

1-[3-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

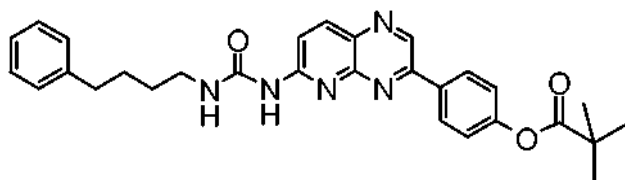


RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,63 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,19 (m, 6H), 4,56 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,27 (m, 4H) ppm

pf: 146 °C (dec.)

Compuesto 135

4-{6-[3-(4-Fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico

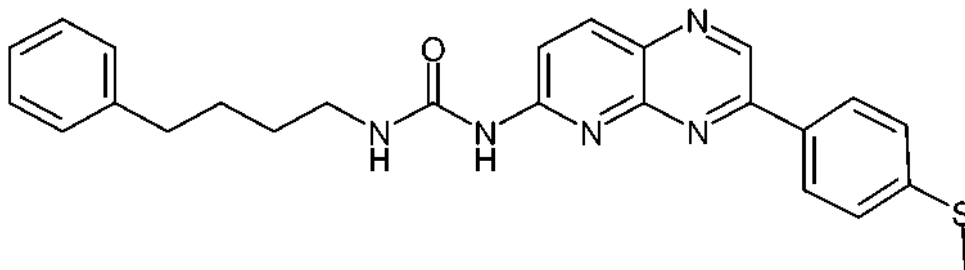


RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,13 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,37 (d, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (s, 9H) ppm

pf: 225 °C

Compuesto 137

1-[3-(4-Metilsulfanil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

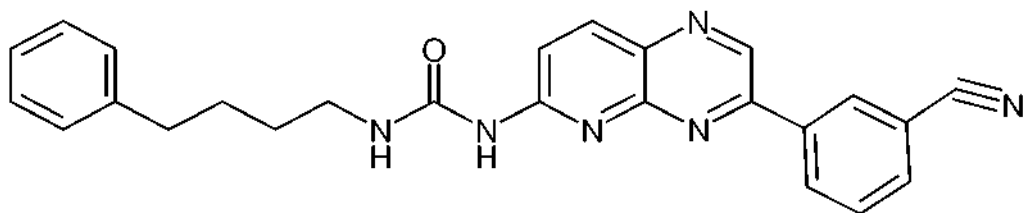


RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,11 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,27 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,18 (m, 5H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,57 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm

pf: 227-230 °C

Compuesto 138

1-[3-(3-Ciano-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

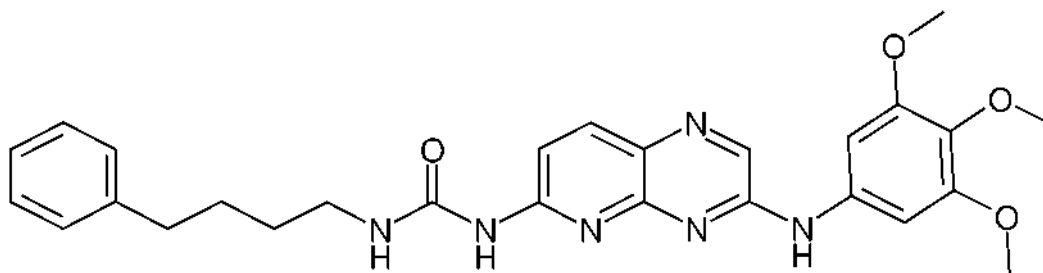


RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,18 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm

pf: 237-240 °C

Compuesto 139

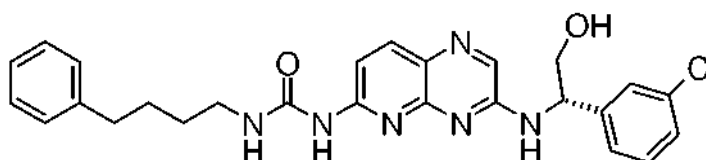
1-(4-fenil-butil)-3-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ¹H(DMSO-d₆): = 10,10 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,18 (m, 5H), 3,81 (m, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) ppm
pf: 223-225 °C

Compuesto 140

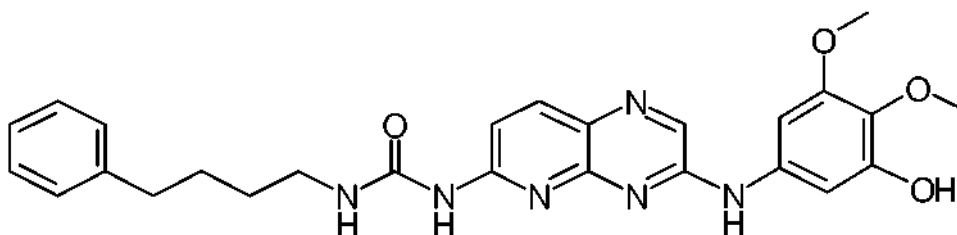
1-{3-[(S)-1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,64 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,26 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 2,65 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) ppm
pf: 182-184 °C

Compuesto 141

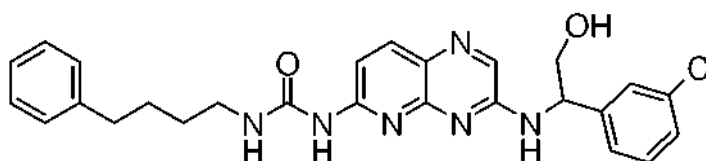
1-[3-(3-Hidroxi-4,5-dimetoxi-fenilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,90 (m, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,19 (m, 6H), 7,05 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,54 (m, 2H) ppm pf: 136-139 °C

Compuesto 142

1-{3-[1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenilbutil)-urea

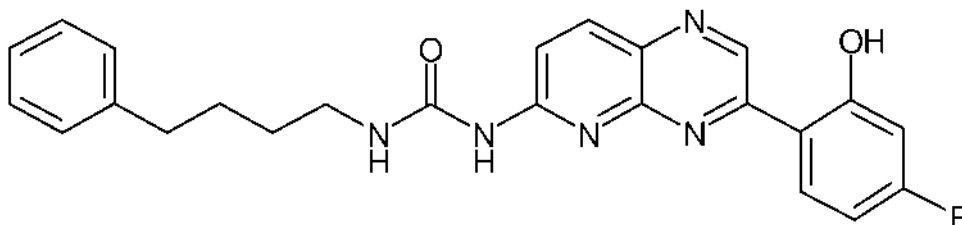


RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,65 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,24 (m, 4H), 5,14 (m, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,54 (m, 2H) ppm

pf: 185-187 °C

Compuesto 144

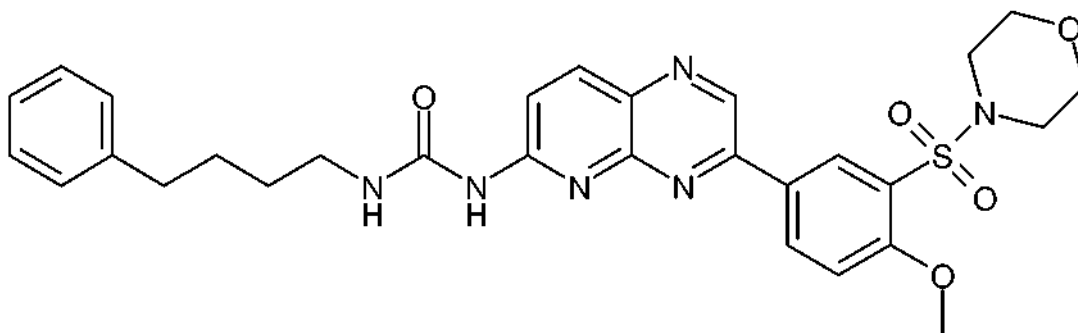
5 1-[3-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



10 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 13,37 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,37 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,68 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,57 (m, 2H) ppm
pf: 248-249 °C

Compuesto 145

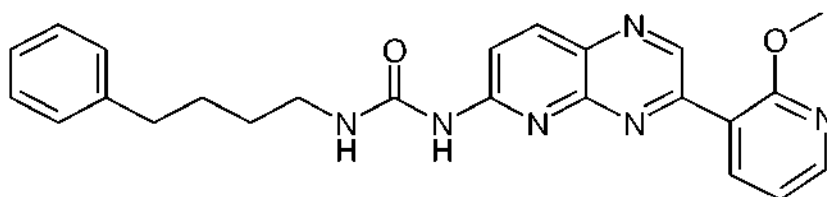
15 1-[3-[4-Metoxi-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



20 RMN ¹H(DMSO-d₆): = 10,12 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 256-258 °C

Compuesto 146

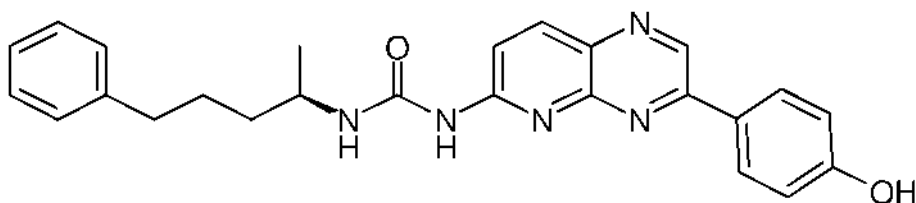
25 1-[3-(2-Metoxi-piridin-3-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



30 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,13 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,19 (m, 5H), 7,12 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) ppm
pf: 194-197 °C

Compuesto 147

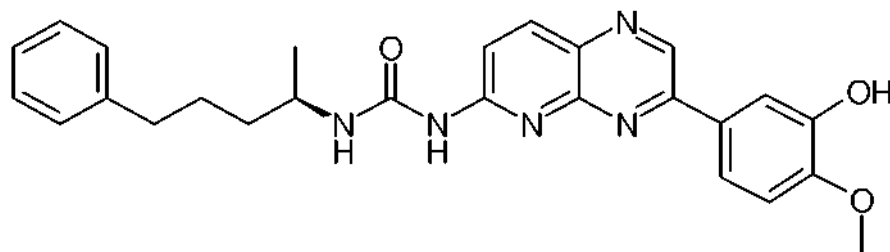
1-[3-(4-Hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 10,09 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,18 (m, 5H), 6,95 (d, 2H), 3,87 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,22 (d, 3H) ppm
pf: 226-229 °C

Compuesto 148

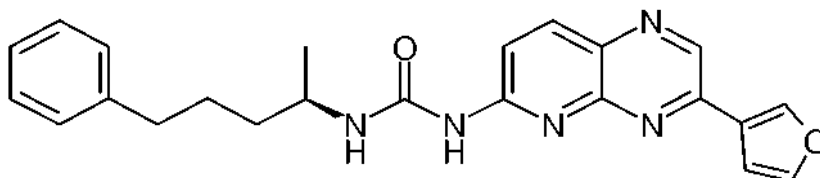
1-[3-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,96 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,23 (d, 3H) ppm
pf: 196-198 °C

Compuesto 149

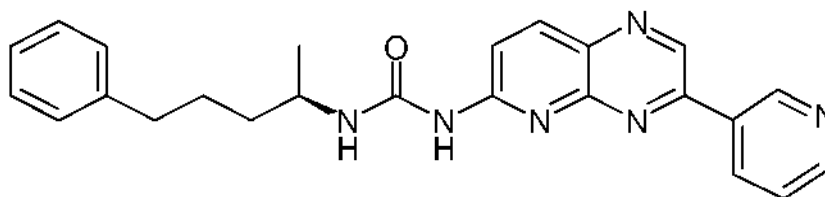
1-(3-Furan-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,97 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,66 (t, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm
pf: 218-220 °C

Compuesto 150

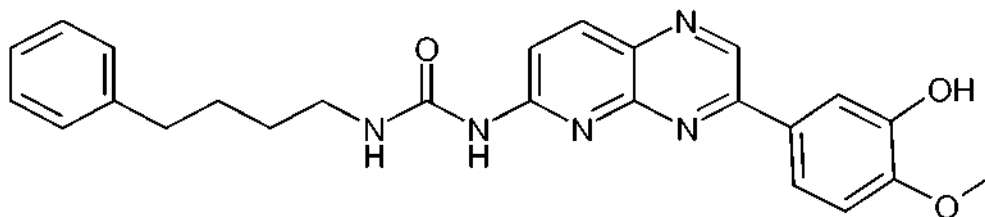
1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-piridin-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 10,09 (s, 1H), 9,51 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,16 (m, 5H), 3,88 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm
pf: 218-220 °C

Compuesto 151

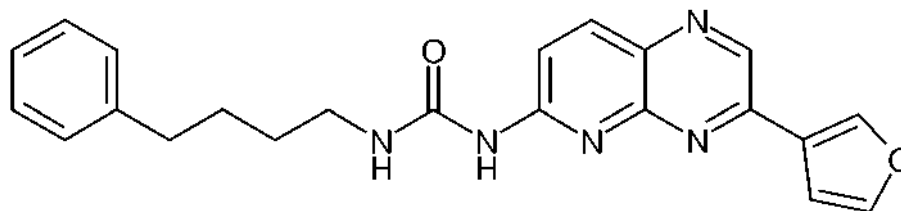
1-[3-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 10,06 (s, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,25 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) ppm
 pf: 230-232 °C

Compuesto 152

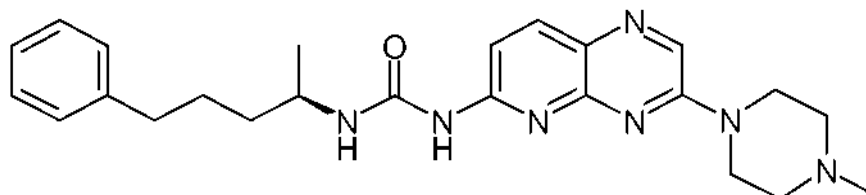
1-(3-Furan-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 10,11 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,54 (m, 2H) ppm
 pf: 212-216 °C

Compuesto 153

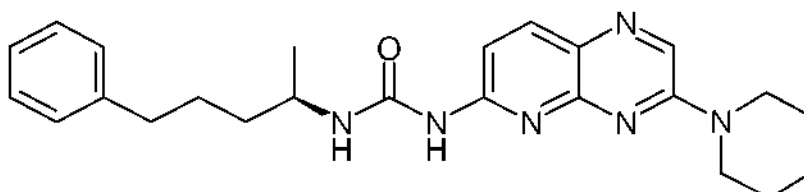
1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,63 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 3,80 (m, 5H), 2,63 (t, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,16 (d, 3H) ppm
 pf: 172-175 °C

Compuesto 154

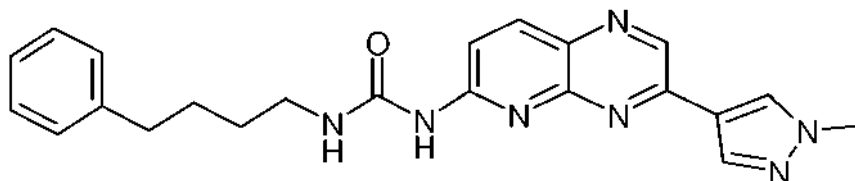
1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-piperidin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,61 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,19 (m, 5H), 3,80 (m, 5H), 2,63 (t, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,16 (d, 3H) ppm
 pf: 171-174 °C

Compuesto 155

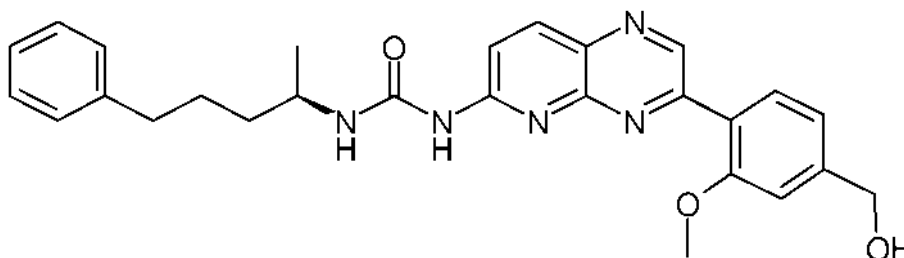
1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,02 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,55 (d, 1 H) 7,23 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 198-201 °C

Compuesto 156

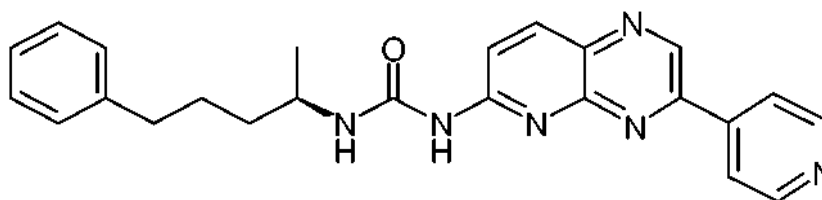
1-[3-(4-Hidroximetil-2-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,99 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,18 (m, 7H), 5,35 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 3,87 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,19 (d, 3H) ppm
pf: 168-170 °C

Compuesto 157

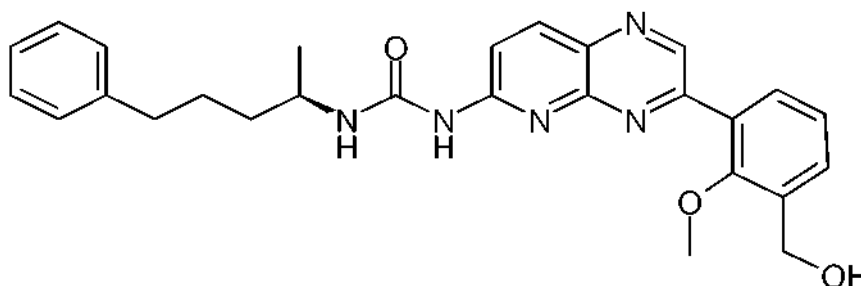
1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-piridin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



RMN ¹H(DMSO-d₆): = 10,11 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,81 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,20 (d, 4H), 7,12 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,22 (d, 3H) ppm
pf: 223-226 °C

Compuesto 158

1-[3-(3-Hidroximetil-2-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



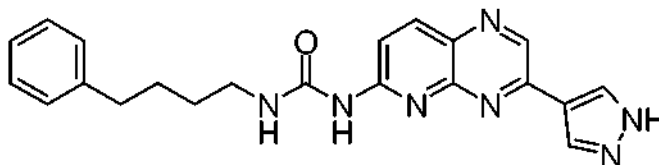
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,98 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,16 (m, 7H), 5,35

(t, 1H), 4,61 (d, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,19 (d, 3H) ppm
pf: 168-170 °C

Compuesto 159

5

1-(4-fenil-butil)-3-[3-(1 H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea

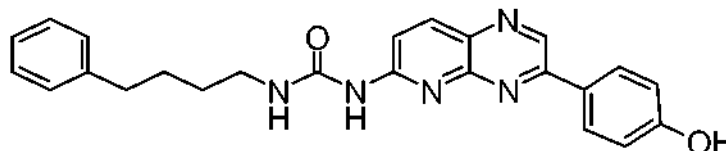


10 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 13,39 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm
pf: 231-232 °C

Compuesto 160

15

1-[3-(4-Hidroxifenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

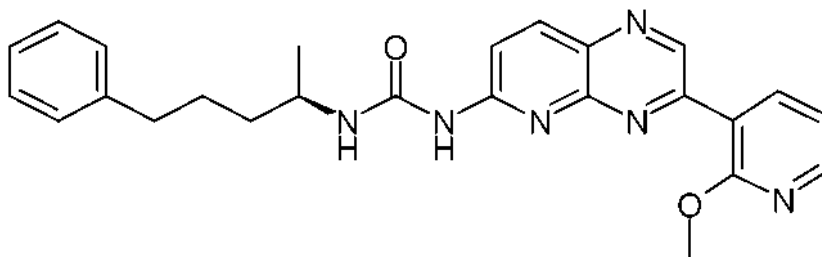


20 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,09 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,36 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm
pf: 233-235 °C

Compuesto 161

25

1-[3-(2-Metoxipiridin-3-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

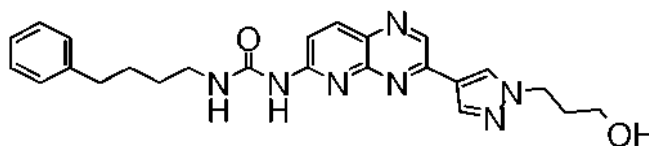


30 RMN ¹H(DMSO-d₆): = 10,04 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,17 (m, 6H), 4,02 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,20 (d, 3H) ppm
pf: 161-163 °C

Compuesto 162

35

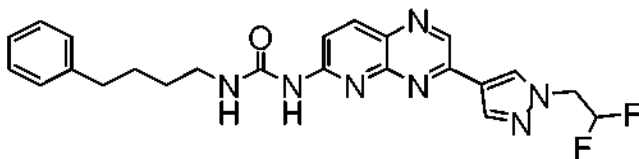
1-{3-[1-(3-Hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



40 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,01 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 182-184 °C

Compuesto 163

1-{3-[1-(2,2-Difluoro-etil)-1H-pirrol-3-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea

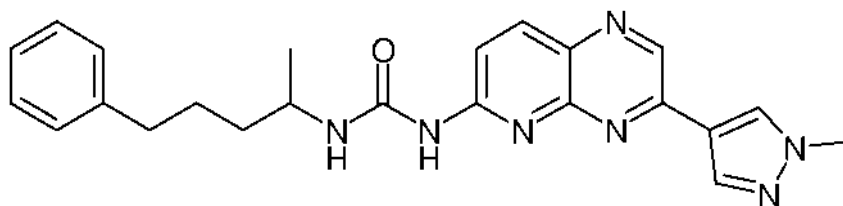


5

RMN ^1H (DMSO- d_6): = 10,03 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,23 (d, 4H), 7,14 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,76 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm

Compuesto 164

1-(1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea

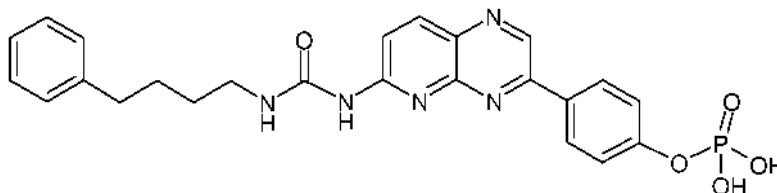


15

RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,90 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm
pf: 204-208 °C

Compuesto 165

mono-(4-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenilo)éster del ácido fosfórico

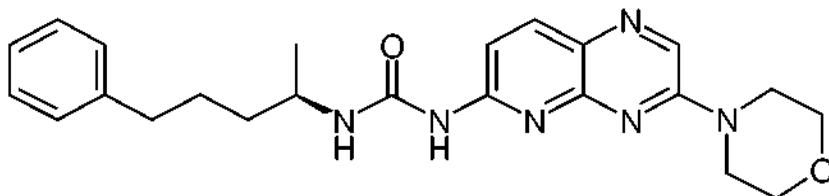


25

RMN ^1H (MeOD- d_4): = 12,2 (s a, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,32 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 202 °C

Compuesto 166

1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-morfolin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



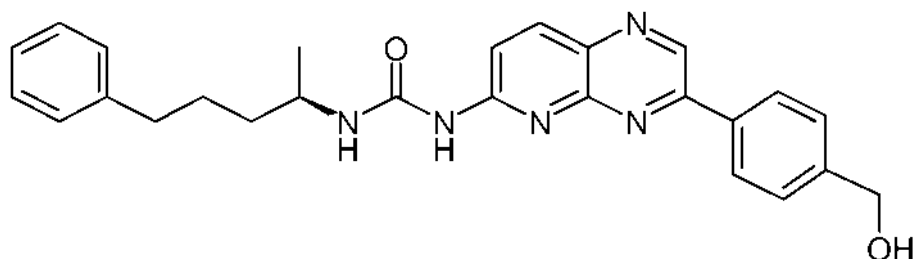
35

RMN ^1H (MeOD- d_4): = 9,66 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, 1 H), 7,21 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 3,73 (m, 8H), 2,63 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,17 (d, 3H) ppm
pf: 201-203 °C

40

Compuesto 167

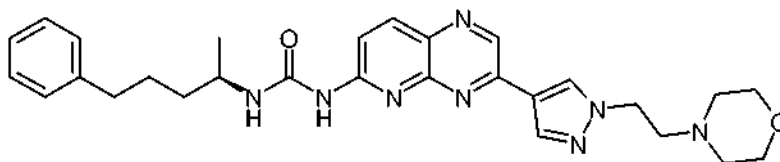
1-[3-(4-Hidroximetil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenilbutil)-urea



RMN ^1H (MeOD- d_4): = 10,02 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,33 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 5,34 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,22 (t, 3H) ppm
pf: 187-190 °C

Compuesto 168

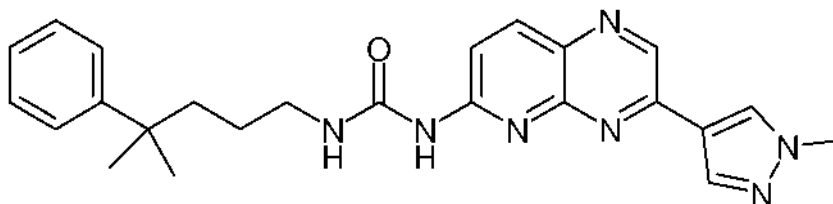
1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-{3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,92 (s, 1H), 9,16 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,22 (m, 3H) ppm
pf: 178-180 °C

Compuesto 169

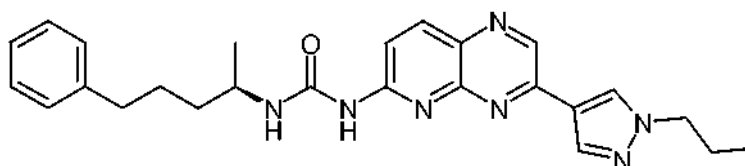
1-(4-Metil-4-fenil-pentil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,98 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,13 (t, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,31 (s, 8H) ppm
pf: 208-210 °C

Compuesto 170

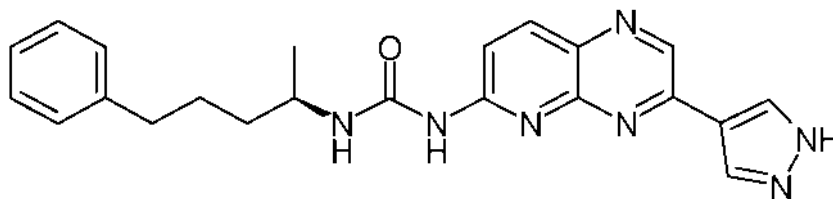
1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,91 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 0,87 (t, 3H) ppm
pf: 185-188 °C

Compuesto 171

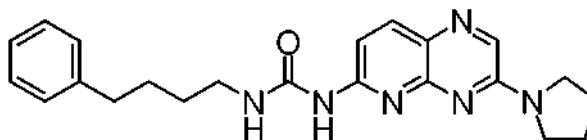
1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 13,38 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm
pf: 274-276 °C

Compuesto 172

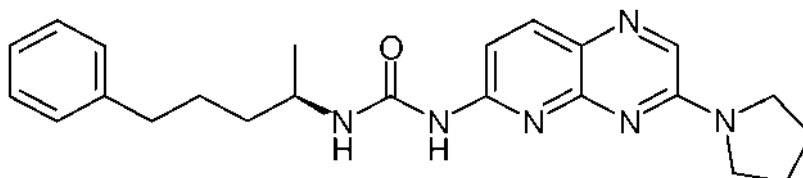
1-(4-fenil-butil)-3-(3-pirrolidin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,68 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,54 (m, 2H) ppm
pf: 204-206 °C

Compuesto 173

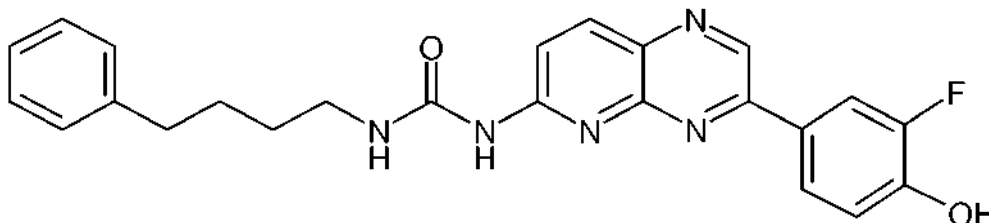
1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-pirrolidin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 9,57 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,19 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,17 (d, 3H) ppm
pf: 187-190 °C

Compuesto 174

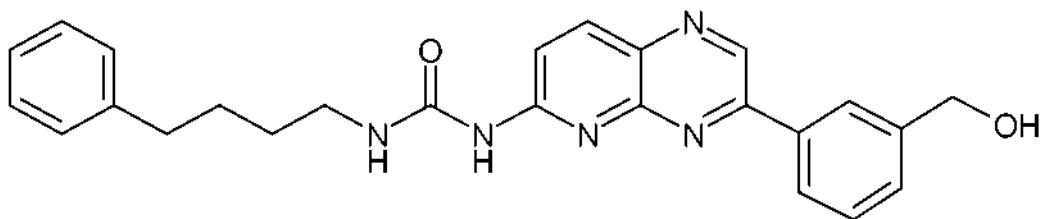
1-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



RMN ^1H (DMSO- d_6): = 10,57 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 269-270 °C

Compuesto 175

1-[3-(3-Hidroxitometil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



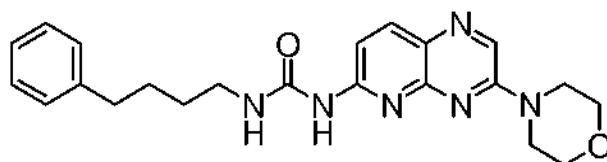
5

RMN ¹H(DMSO-d₆): = 10,11 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 5,33 (t, 1H), 4,62 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm
pf: 198-200 °C

10

Compuesto 176

1-(3-Morfolin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-(4-fenil-butil)-urea



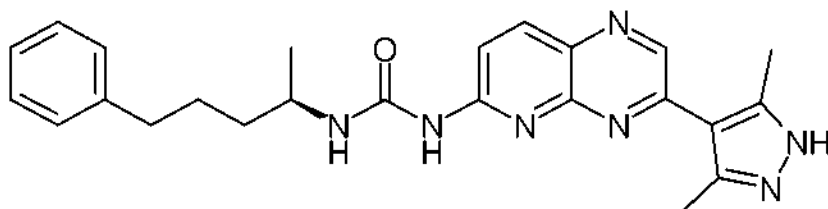
15

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,75 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,21 (m, 6H), 3,71 (m, 8H), 3,29 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 2H) ppm
pf: 200-202 °C

20

Compuesto 177

1-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



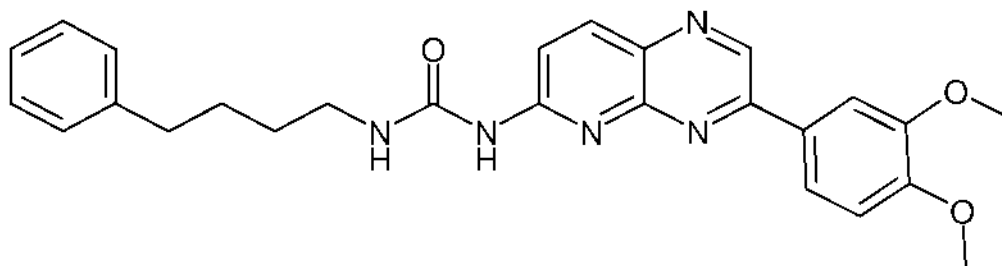
25

RMN ¹H(DMSO-d₆): = 12,70 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,19 (d, 3H) ppm
pf: 266-269 °C

30

Compuesto 178

1-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



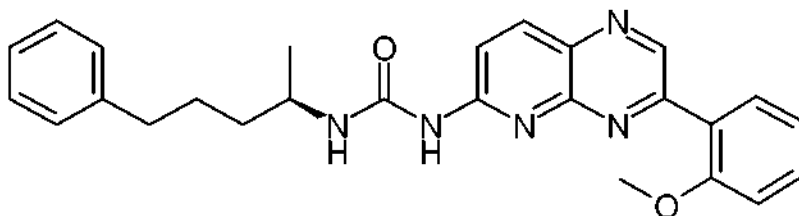
35

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,09 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 3,86 (d, 6H), 3,34 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm

pf: 210-211 °C

Compuesto 179

5 1-[3-(2-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

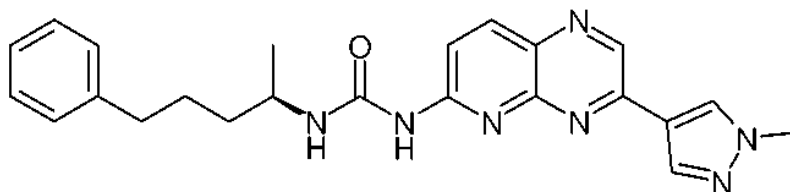


10 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,01 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (m, 6H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,19 (d, 3H) ppm

pf: 137-138 °C

Compuesto 180

15 1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea

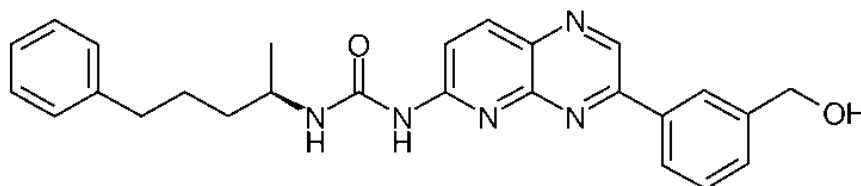


20 RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,91 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm

pf: 225-228 °C

Compuesto 181

25 1-[3-(3-Hidroximetil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenilbutil)-urea

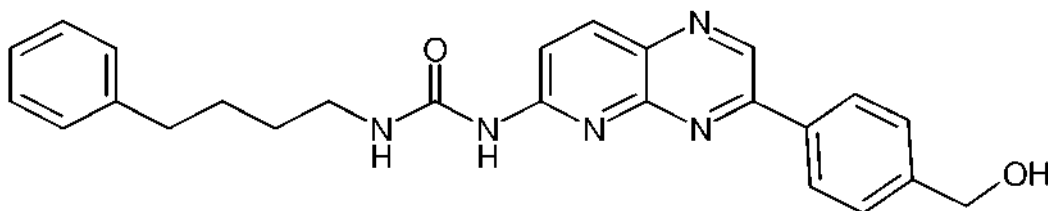


30 RMN ¹H(DMSO-d₆): = 10,02 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,19 (d, 4H), 7,11 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm

35 pf: 193-195 °C

Compuesto 182

40 1-[3-(4-Hidroximetil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



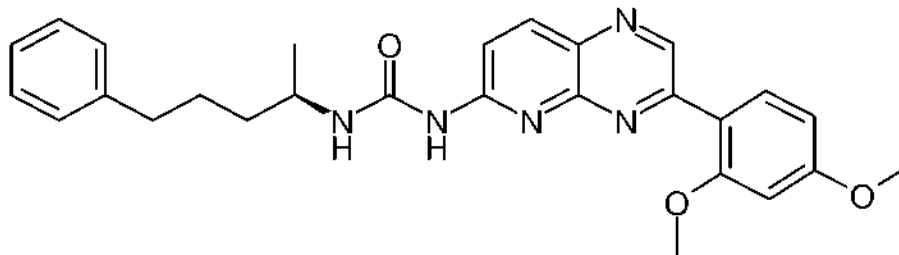
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,11 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 5,34 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm

pf: 213-215 °C

5

Compuesto 183

1-[3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



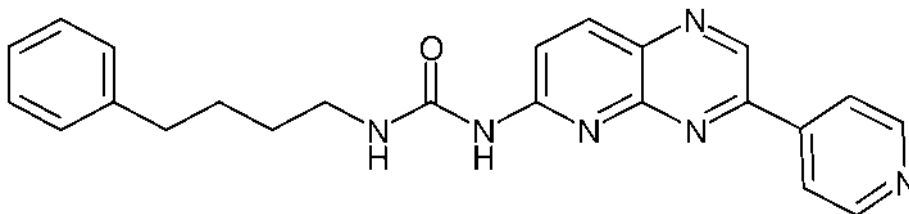
10

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,96 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,20 (d, 3H) ppm

15 pf: 98-100 °C

Compuesto 184

1-(4-fenil-butil)-3-(3-piridin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea



20

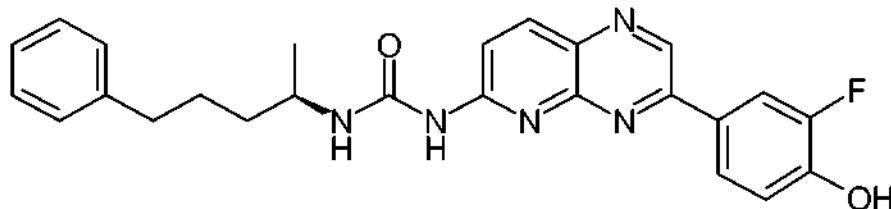
RMN ¹H(DMSO-d₆): = 10,21 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,80 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm

25

pf: 219-222 °C

Compuesto 185

1-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



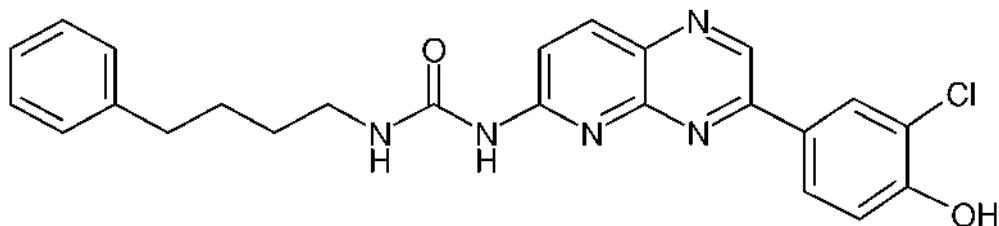
35

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,58 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,15 (d, 1 H), 8,05 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,18 (m, 6H), 3,87 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm

pf: 220-222 °C

Compuesto 186

1-[3-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea



5

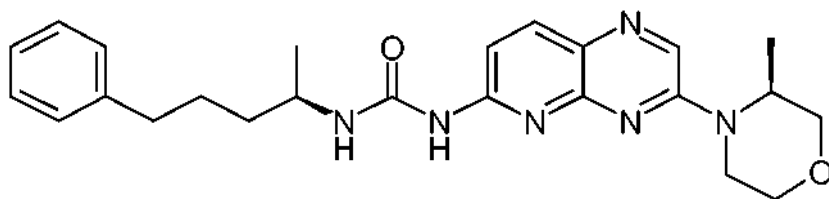
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,96 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm

10 pf: 241-243 °C

Compuesto 187

1-[3-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

15



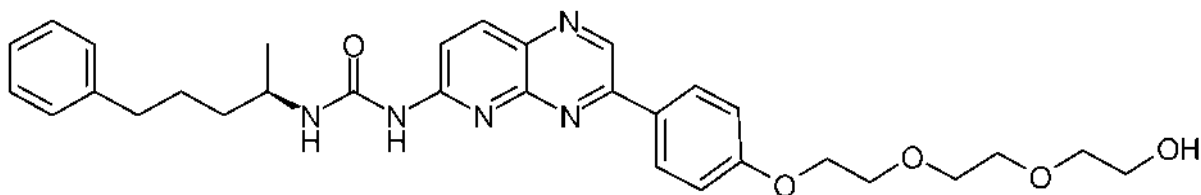
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,72 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,21 (m, 6H), 4,61 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 1,17 (m, 3H) ppm

20

Compuesto 188

1-[3-(4-{2-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenilbutil)- urea

25



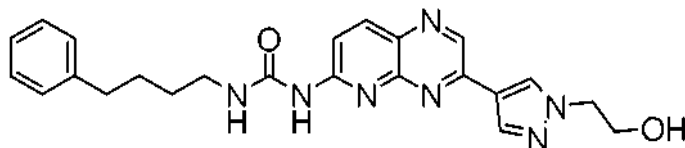
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 9,99 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,31 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,17 (m, 7H) 4,22 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,22 (m 3H) ppm

30

Compuesto 189

1-[3-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

35

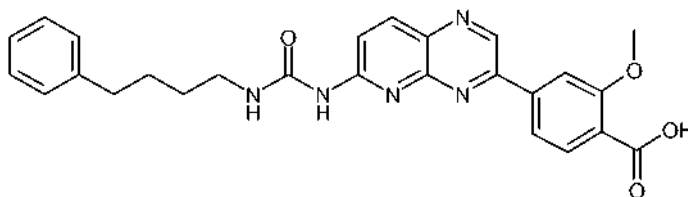


RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,01 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm

40

Compuesto 194

Ácido 2-metoxi-4-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-benzoico



5

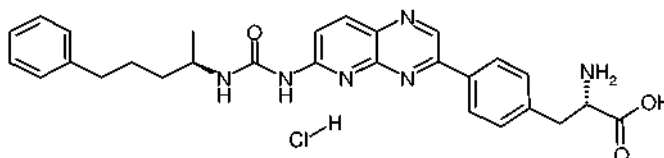
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 12,84 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm

10

pf: 229-233 °C

Compuesto 195

15 Ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil)-propiónico; clorhidrato

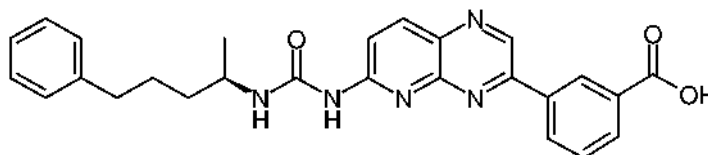


20

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 13,91 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,36 (m, 6H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,21 (m, 3H) ppm

Compuesto 196

25 Ácido 3-{6-[3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-benzoico



30

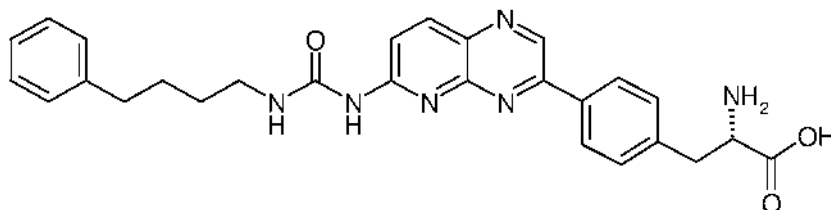
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 13,22 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 5H), 3,87 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,22 (d, 3H) ppm

pf: 261 °C (dec)

Compuesto 197

35

Ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil)-propiónico



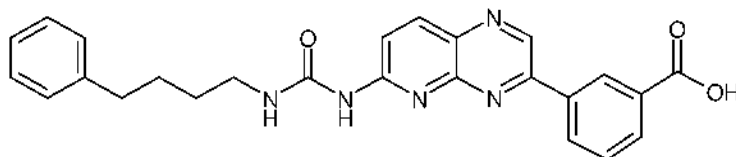
40

RMN ¹H (DMSO-d₆): = 10,12 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,31 (m, 3H), 7,57 (m, 5H), 7,19 (m, 5H), 3,73 (s, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) ppm

pf: 230-232 °C

Compuesto 198

Ácido 3-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-benzoico



5

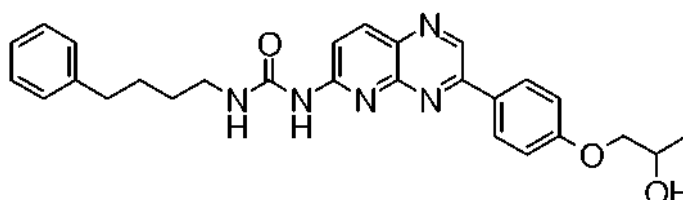
RMN ¹H (DMSO-d₆): = 13,23 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm

10 pf: 254-256 °C

Compuesto 200

1-{3-[4-(2-Hidroxi-propoxi)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea rac.

15



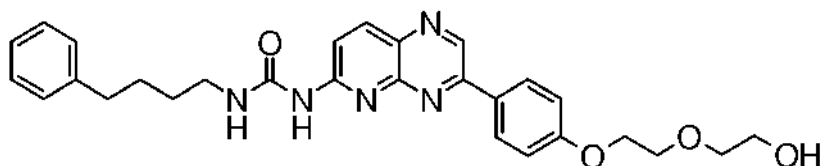
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 10,82 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,11 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,18 (d, 3H) ppm

p.f.: 223-224 °C

Compuesto 201

25

1-{3-[4-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenilbutil)-urea



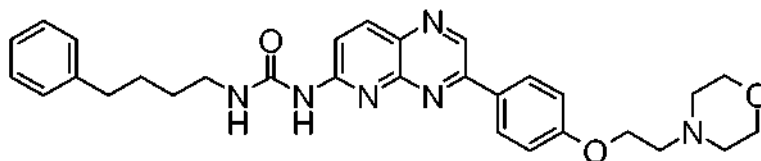
30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 10,08 (d, 1H), 9,37 (m, 2H), 8,31 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,11 (d, 23H), 4,62 (t, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) ppm

p.f.: 192-194 °C

Compuesto 202

1-{3-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea

35



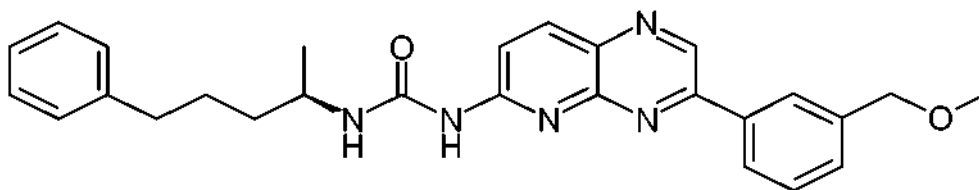
40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 10,08 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,12 (d, 3H), 4,22 (m, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,29 (s, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm

45 p.f.: 191-192 °C

Compuesto 203

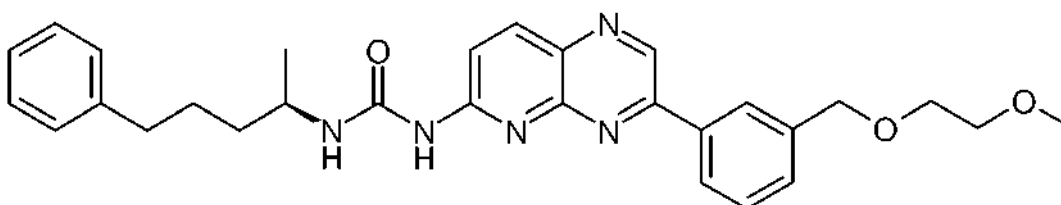
1-[3-(3-Metoximetil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 10,03 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,19 (s, 4 H), 7,11 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,78 (M, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,20 (d, 3H) ppm

Compuesto 204: D-119421

1-[3-[3-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 9,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, 1 H); 7,97 (d, 1 H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,22 (m, 3H), 7,14 (d, 4H), 5,19 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,52 (m 2H), 1,69 (m, 2H), 1,40 (m 2H), 1,21 (s, 1H), 1,02 (s,3H) ppm

Evidencia de la inhibición de quinasa de compuestos de acuerdo con la invención**Ensayos de quinasas sin células (usando tecnología ALPHA)**

El efecto inhibitor de los compuestos de acuerdo con la invención se ensayó en diversas serina/treonina, tirosina y lípido quinasas en ensayos enzimáticos. Se usaron quinasas humanas recombinantes tales como, por ejemplo en este caso, Erk2, parcialmente como quinasas de longitud completa, parcialmente como fragmentos acortados, pero que consisten al menos en los dominios quinasa funcionales. Las proteínas quinasa comerciales (Prokinase, Upstate) se usaron como proteínas de fusión recombinantes con GST (glutathión-S-transferasa) o marca-His. Dependiendo del tipo de sustrato, las diversas reacciones de quinasa se cuantificaron mediante perlas ALPHATM adecuadas (Perkin-Elmer).

Ensayo

Se describe en detalle a continuación en este documento el ensayo de sustancia para el ensayo de Erk. Se dan los resultados de ensayo seleccionados del ensayo alpha de Erk2 a continuación. Para determinar el valor de CI₅₀, se investigaron las sustancias inhibitoras potenciales en 10 concentraciones graduadas de forma semi-logarítmica de 3,16 nM-100 μM.

a) MAPK-ALPHA (por ejemplo, Erk2): la sustancia de ensayo, 0,625 ng de Erk2 (nº 14-173, Upstate), ATP 10 μM y sustrato MBP (proteína básica de mielina) biotinilada 15 nM se incubaron en una Optiplate (Perkin-Elmer) de 384 pocillos en un volumen de 15 μl durante 1 h en Tris 25 mM, MgCl₂ 10 mM, Tween-20 al 0,1 %, NaVO₄ 100 μM, DTT 2 mM a pH 7,5. La reacción de quinasa entonces se detuvo añadiendo 10 μl de las mezclas de perlas ALPHA (10 μg/ml, nº 6760617/ Perkin-Elmer) pre-incubadas con anticuerpo anti-fosfo MBP (320 pM, nº 05-429/ Upstate) en Tris 25 mM, NaCl 200 mM, EDTA 100 mM y BSA al 0,3 % y se dejaron reposar durante una noche.

La fluorescencia se detectó la siguiente mañana en un lector de placa Envision (Perkin-Elmer).

Evaluación

Los valores de % de inhibición por concentración de sustancia se calcularon mediante la siguiente fórmula a partir de los datos sin procesar determinados en el lector de placa Envision:

$$\% \text{ de inhibición de quinasa}_{(\text{Muestra})} = 100 - \left(100 \times \frac{\text{Media}_{(\text{Muestra})} - \text{Media}_{(0\% \text{ de control})}}{\text{Media}_{(100\% \text{ de control})} - \text{Media}_{(0\% \text{ de control})}} \right)$$

Se hicieron ocho determinaciones para cada control y dos para las muestras de sustancia. El 0 % de control contiene nada de ATP o nada de sustrato, el 100 % de control (quinasa completamente activa) contiene nada de sustancia de ensayo. Los valores de CI_{50} se determinaron usando GraphPadPrism.

Los compuestos de la invención mostraron inhibición eficaz de Erk y/o PI3K con valores de CI_{50} de hasta 1 nM (véase la Tabla 1).

Tabla 1: resultados de ensayo para el ensayo de quinasa alfa de Erk2 (CI_{50} [μM] a ATP 10 μM)

Compuesto	Erk2
108	0,004
127	0,005
155	0,004
156	0,001
157	0,002
158	0,001
159	0,001
160	0,001
161	0,002
162	0,002
163	0,002
164	0,002
165	0,003
166	0,003
167	0,003
168	0,003
169	0,003
170	0,004
171	0,004
172	0,005
173	0,005
174	0,006
175	0,006
176	0,006
177	0,006
178	0,006
179	0,006
180	0,006
181	0,006
189	0,004
194	0,001
195	0,001
196	0,004
197	0,005
198	0,003
201	0,039
202	0,041
203	0,024

Ensayo celular: ensayo para el efecto antiproliferativo (ensayo XTT)

El principio de este ensayo se basa en la reducción intracelular del colorante tetrazolio XTT (ácido 3'-[1-(fenilaminocarbonil)-3,4-tetrazolio]-bis(4-metoxi-6-nitro)benzeno sulfónico sódico, Sigma) en un colorante formazán por deshidrogenasas mitocondriales. El colorante es el único formado por células metabólicamente activas y su intensidad fotométricamente medible es un indicador cuantitativo de la presencia de células vivas. La reducción de

formación de colorante por incubación de las células con sustancias sirve como parámetro para el efecto antiproliferativo.

Ensayo

- 5 Se inyectaron líneas de células tumorales (ATCC) en placas de microtitulación de 96 pocillos en una cantidad definida de células (1250 células/pocillo para Hct116) y después se incubaron durante una noche en una incubadora a 37 °C, CO₂ al 5 %, y 95 % de humedad del aire. Las sustancias de ensayo se prepararon como soluciones madre (10 mM) en DMSO. Para determinar los valores de CE₅₀, se añadieron las sustancias inhibidoras potenciales a las células en diluciones graduadas de forma semi-logarítmica, produciendo concentraciones finales de 1.58 nM-50 µM. Las placas celulares después se incubaron durante ~48 h en una incubadora a 37 °C, CO₂ al 5 %, y 95 % de humedad del aire.

- 15 Para la reacción de detección, se mezcló la sustancia XTT con PMS (metilsulfato de N-metil dibenzopirazina, Sigma) y se añadió a las células de modo que se obtuviera una concentración final de 325 µg de XTT/ml y 2,5 µg de PMS/ml. Después se incubó durante 3 h a 37 °C, 95 % de humedad del aire. La sal formazán formada por las deshidrogenasas celulares entonces pudo cuantificarse por adsorción a 490 nm.

Evaluación

- 20 El valor de porcentaje de inhibición se evaluó mediante la siguiente fórmula a partir de los valores de las densidades ópticas medidas en cada caso a 490 nm:

$$\% \text{ de inhibición de proliferación celular}_{(\text{Muestra})} = 100 - \left(100 \times \frac{\text{Media}_{(\text{Muestra})} - \text{Media}_{(0\% \text{ de control})}}{\text{Media}_{(100\% \text{ de control})} - \text{Media}_{(0\% \text{ de control})}} \right)$$

- 25 Se hicieron ocho determinaciones para cada control y dos para las muestras de sustancia. El 0 % de control contiene nada de células, el 100 % de control (control de proliferación) contiene nada de sustancia de ensayo. Los valores de CE₅₀ se determinaron usando GraphPadPrism.

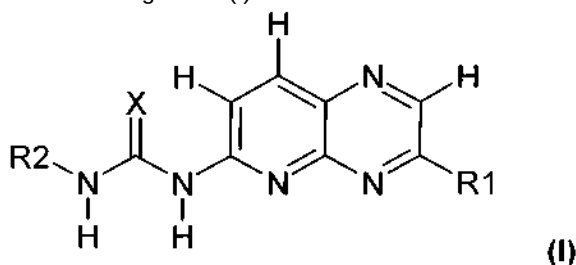
- 30 Los compuestos de acuerdo con la invención mostraron inhibición parcialmente eficaz de la proliferación celular con valores de CE₅₀ de hasta < 1 µM (véase la Tabla 2).

Tabla 2: resultados de ensayo del ensayo XTT (CE₅₀ [µM])

Compuesto	Hct116
155	0,337
159	0,844
160	0,420
164	0,557
165	3,19
168	0,903
169	0,563
170	0,149
201	0,888

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



5 en la que los sustituyentes R1, R2, X tienen el siguiente significado:

X es O
R1

10 (I) arilo sustituido, en donde el grupo arilo puede estar sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterociclilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-cicloalquilo, NH-alquil-heterociclilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-alquil-NH₂, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, NHC(O)-alquilo, NHC(O)-cicloalquilo, NHC(O)-heterociclilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHC(O)-alquil-arilo, NHC(O)-alquil-heteroarilo, NHSO₂-alquilo, NHSO₂-cicloalquilo, NHSO₂-heterociclilo, NHSO₂-arilo, NHSO₂-heteroarilo, NHSO₂-alquil-arilo, NHSO₂-alquil-heteroarilo, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, OH, OCF₃, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-heterociclilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-cicloalquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquil-OH, O-(CH₂)_n-O, O-(-CH₂-CH₂-O)-n-CH₂-CH₂-OH, OC(O)-alquilo, OC(O)-cicloalquilo, OC(O)-heterociclilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OC(O)-alquil-arilo, OC(O)-alquil-heteroarilo, OC(O)-NH-alquilo, OSO₃H, OSO₂-alquilo, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-heterociclilo, OSO₂-arilo, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-alquil-arilo, OSO₂-alquil-heteroarilo, OP(O)(OH)₂, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, O- CO₂-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-cicloalquilo, CO₂-heterociclilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-alquil-cicloalquilo, CO₂-alquil-heterociclilo, CO₂-alquil-arilo, CO₂-alquil-heteroarilo, C(O)-NH₂, C(O)NH-alquilo, C(O)NH-cicloalquilo, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-arilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH-alquil-cicloalquilo, C(O)NH-alquil-heterociclilo, C(O)NH-alquil-arilo, C(O)NH-alquil-heteroarilo, C(O)N(alquilo)₂, C(O)N(cicloalquilo)₂, C(O)N(arilo)₂, C(O)N(heteroarilo)₂, SO-alquilo, SO-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-heterociclilo; SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, SO₂NH-alquil-arilo, SO₃H, SO₂O-alquilo, SO₂O-arilo, SO₂O-alquil-arilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo iguales o diferentes, n puede tener el valor 0, 1, 2 o 3 y los sustituyentes alquil-, cicloalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, alquil-cicloalquil-, alquil-heterociclil-, alquil-aril- y alquil-heteroarilo por su parte pueden estar a su vez sustituidos,

20 (II) heteroarilo no sustituido o sustituido, en donde el grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterociclilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-cicloalquilo, NH-alquil-heterociclilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-alquil-NH₂, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, NHC(O)-alquilo, NHC(O)-cicloalquilo, NHC(O)-heterociclilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHC(O)-alquil-arilo, NHC(O)-alquil-heteroarilo, NHSO₂-alquilo, NHSO₂-cicloalquilo, NHSO₂-heterociclilo, NHSO₂-arilo, NHSO₂-heteroarilo, NHSO₂-alquil-arilo, NHSO₂-alquil-heteroarilo, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, OH, OCF₃, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-cicloalquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, OC(O)-alquilo, OC(O)-cicloalquilo, OC(O)-heterociclilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OC(O)-alquil-arilo, OC(O)-alquil-heteroarilo, OSO₃H, OSO₂-alquilo, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-heterociclilo, OSO₂-arilo, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-alquil-arilo, OSO₂-alquil-heteroarilo, OP(O)(OH)₂, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-cicloalquilo, CO₂-heterociclilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-alquil-cicloalquilo, CO₂-alquil-heterociclilo, CO₂-alquil-arilo, CO₂-alquil-heteroarilo, C(O)-NH₂, C(O)NH-alquilo, C(O)NH-cicloalquilo, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-arilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH-alquil-cicloalquilo, C(O)NH-alquil-heterociclilo, C(O)NH-alquil-arilo, C(O)NH-alquil-heteroarilo, C(O)N(alquilo)₂, C(O)N(cicloalquilo)₂, C(O)N(arilo)₂, C(O)N(heteroarilo)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, SO₂NH-alquil-arilo, SO₃H, SO₂O-alquilo, SO₂O-arilo, SO₂O-alquil-arilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquil-cicloalquilo, alquil-heterociclilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, arilo o heteroarilo iguales o diferentes, y los sustituyentes alquil-, cicloalquil-, heterociclil-, alquil-heterociclilo, alquil-arilo, alquil-cicloalquilo, alquil-heteroarilo, aril- y heteroarilo por su parte pueden estar a su vez sustituidos,

y R2:

55 (I) alquil-arilo no sustituido o sustituido, en donde el grupo alquil-arilo puede estar sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterociclilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-cicloalquilo, NH-alquil-heterociclilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, N(alquilo)₂, NHC(O)-alquilo, NHC(O)-cicloalquilo, NHC(O)-heterociclilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHC(O)-alquilarilo,

NHC(O)-alquil-heteroarilo, NHSO₂-alquilo, NHSO₂-cicloalquilo, NHSO₂-heterociclilo, NHSO₂-arilo, NHSO₂-heteroarilo, NHSO₂-alquil-arilo, NHSO₂-alquil-heteroarilo, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-heterociclilo, S-arilo, S-heteroarilo, =O, OH, OCF₃, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-heterociclilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-cicloalquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, OC(O)-alquilo, OC(O)-cicloalquilo, OC(O)-heterociclilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OC(O)-alquil-arilo, OC(O)-alquil-heteroarilo, OSO₃H, OSO₂-alquilo, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-heterociclilo, OSO₂-arilo, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-alquil-arilo, OSO₂-alquil-heteroarilo, OP(O)(OH)₂, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-cicloalquilo, CO₂-heterociclilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-alquil-cicloalquilo, CO₂-alquil-heterociclilo, CO₂-alquil-arilo, CO₂-alquil-heteroarilo, C(O)-NH₂, C(O)NH-alquilo, C(O)NH-cicloalquilo, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-arilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH-alquil-cicloalquilo, C(O)NH-alquil-heterociclilo, C(O)NH-alquil-arilo, C(O)NH-alquil-heteroarilo, C(O)N(alquilo)₂, C(O)N(cicloalquilo)₂, C(O)N(arilo)₂, C(O)N(heteroarilo)₂, SO-alquilo, SO-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, SO₂NH-alquil-arilo, SO₃H, SO₂O-alquilo, SO₂O-arilo, SO₂O-alquil-arilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo iguales o diferentes,

(II) alquil-heteroarilo no sustituido o sustituido, en donde el grupo alquil-heteroarilo puede estar sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterociclilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-cicloalquilo, NH-alquil-heterociclilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, N(alquilo)₂, NHC(O)-alquilo, NHC(O)-cicloalquilo, NHC(O)-heterociclilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHC(O)-alquil-arilo, NHC(O)-alquil-heteroarilo, NHSO₂-alquilo, NHSO₂-cicloalquilo, NHSO₂-heterociclilo, NHSO₂-arilo, NHSO₂-heteroarilo, NHSO₂-alquil-arilo, NHSO₂-alquil-heteroarilo, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-heterociclilo, S-arilo, S-heteroarilo, OH, OCF₃, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-heterociclilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-cicloalquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, OC(O)-alquilo, OC(O)-cicloalquilo, OC(O)-heterociclilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OC(O)-alquil-arilo, OC(O)-alquil-heteroarilo, OSO₃H, OSO₂-alquilo, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-heterociclilo, OSO₂-arilo, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-alquil-arilo, OSO₂-alquil-heteroarilo, OP(O)(OH)₂, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-cicloalquilo, CO₂-heterociclilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-alquil-cicloalquilo, CO₂-alquil-heterociclilo, CO₂-alquil-arilo, CO₂-alquil-heteroarilo, C(O)-NH₂, C(O)NH-alquilo, C(O)NH-cicloalquilo, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-arilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH-alquil-cicloalquilo, C(O)NH-alquil-heterociclilo, C(O)NH-alquil-arilo, C(O)NH-alquil-heteroarilo, C(O)N(alquilo)₂, C(O)N(cicloalquilo)₂, C(O)N(arilo)₂, C(O)N(heteroarilo)₂, SO-alquilo, SO-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, SO₂NH-alquil-arilo, SO₃H, SO₂O-alquilo, SO₂O-arilo, SO₂O-alquil-arilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo iguales o diferentes;

sus sales fisiológicamente tolerables, en forma de sus racematos, en forma de sus enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros o en forma de sus tautómeros;

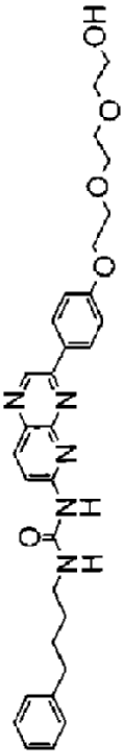
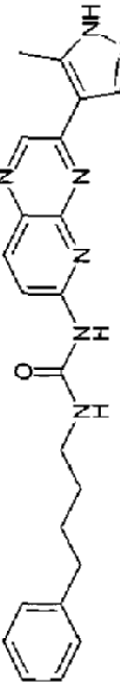
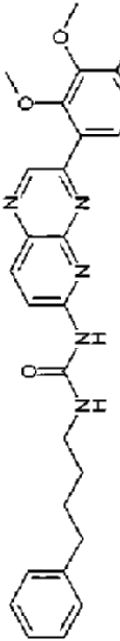
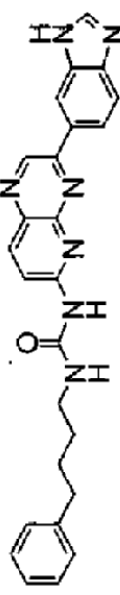
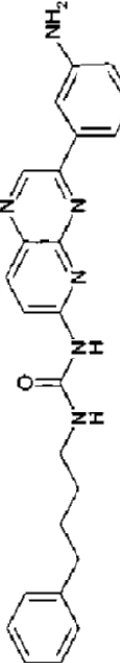
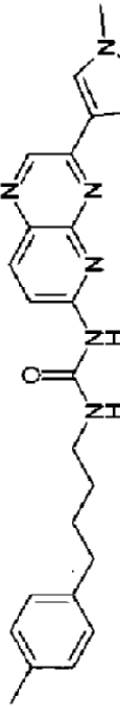
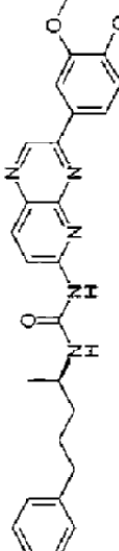
para su uso en el tratamiento o la prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos mediados por la ruta de transducción de señal ras-Raf-Mek-Erk, en donde los estados fisiológicos y/o patofisiológicos se seleccionan entre el grupo que consiste en: "tumores malignos, tumores benignos, enfermedades inflamatorias, inflamaciones, dolor, enfermedades reumáticas, enfermedades artríticas, infecciones por VIH, enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, reumatismo, artritis, SIDA, ARC (complejo relacionado con SIDA), sarcoma de Kaposi, tumores originados en el cerebro y/o en el sistema nervioso y/o en las meninges, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedades hiperproliferativas, psoriasis, endometriosis, cicatrices, hiperplasia benigna de próstata (BPH), enfermedades del sistema inmune, enfermedades autoinmunes, enfermedades de inmunodeficiencia, tumor de colon, tumor gástrico, tumor intestinal, tumor pulmonar, tumor pancreático, tumor de ovario, tumor prostático, leucemia, melanoma, tumor hepático, tumor renal, tumor de cabeza, tumor de garganta, glioma, tumor de mama, cáncer uterino, cáncer endometrial, carcinoma cervico-uterino, tumor cerebral, adeno-acantoma, cáncer de la vejiga, tumor gástrico, tumor colorrectal, cáncer esofágico, tumor ginecológico, tumor de ovario, cáncer de la tiroides, linfoma, leucemia crónica, leucemia aguda, reestenosis, diabetes, nefropatía diabética, enfermedades fibróticas, fibrosis quística, nefroesclerosis maligna, síndrome de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órganos, glomerulopatía, enfermedades metabólicas, tumores sólidos/fijos, artritis reumática, retinopatía diabética, asma, alergias, enfermedades alérgicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad inflamatoria del intestino, fibrosis, arteriosclerosis, enfermedades cardíacas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades angiogénicas, enfermedades renales, rinitis, enfermedad de Grave, isquemia focal, fallo cardíaco, isquemia, hipertrofia cardíaca, fallo renal, malfunción miocítica cardíaca, alta presión sanguínea, vasoconstricción, ictus, choque anafiláctico, aglutinación de plaquetas, atrofia esqueleto-muscular, obesidad, sobrepeso, homeostasis de la glucosa, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, ataque al corazón, infarto cardíaco, hiperglucemia, hipoglucemia, hipertensión".

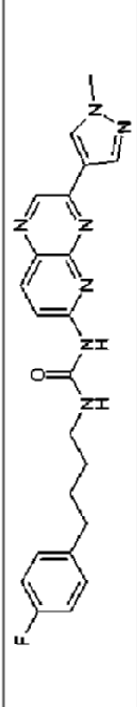
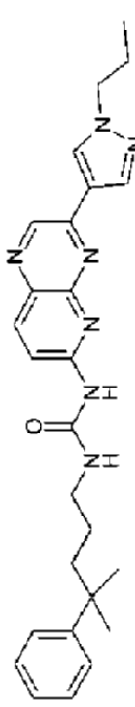
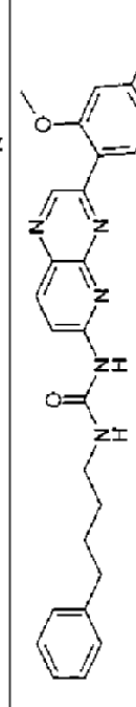
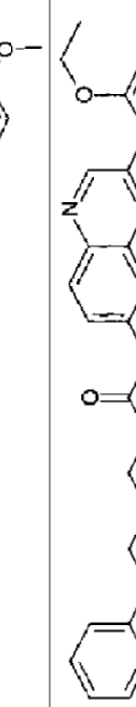
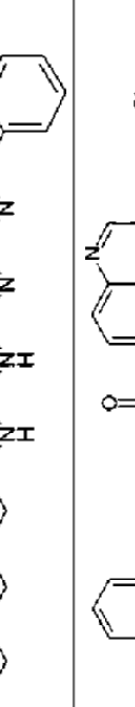
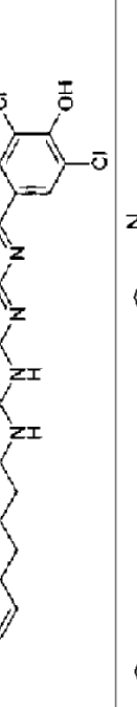
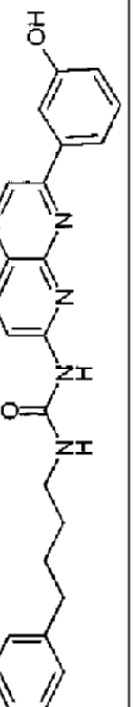
2. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, *n*-octilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo, octinilo.

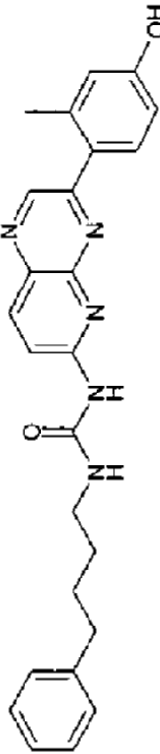
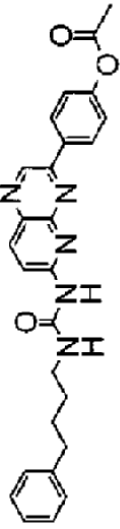
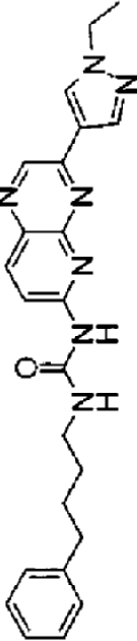
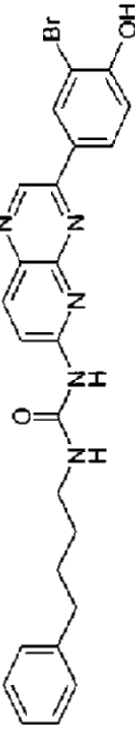
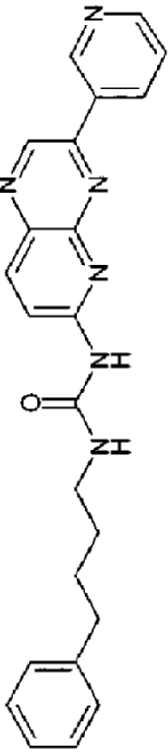
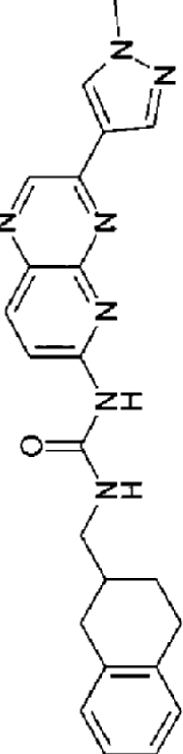
3. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el

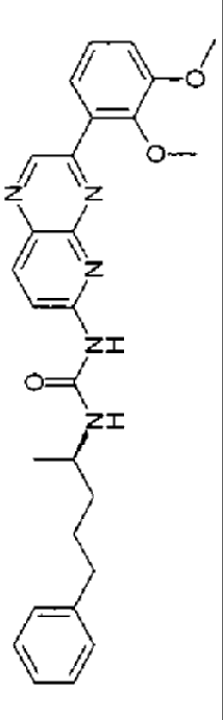
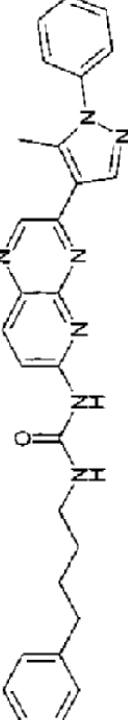
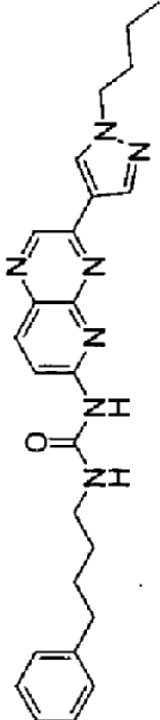
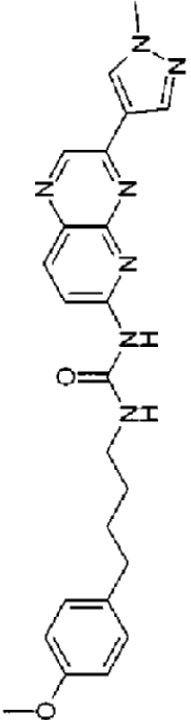
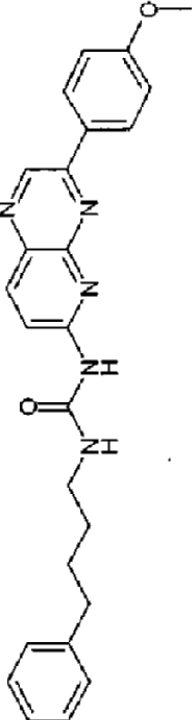
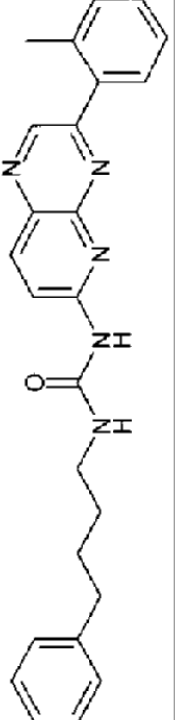
grupo heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo.

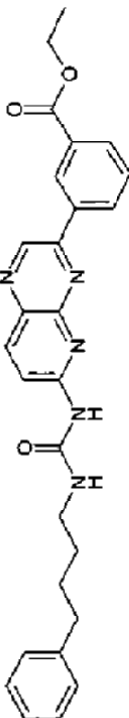
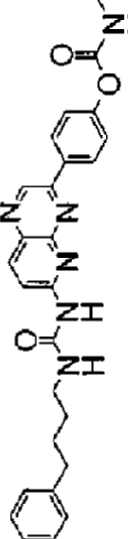
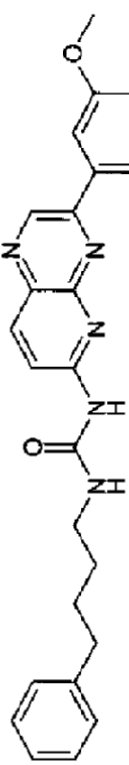
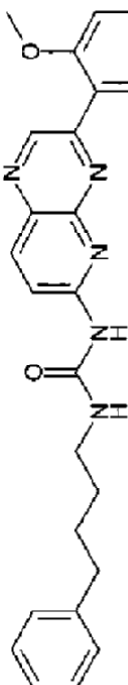
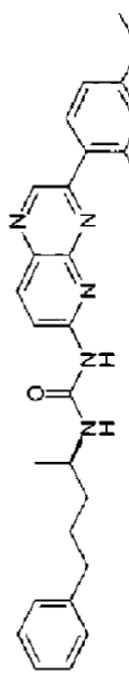
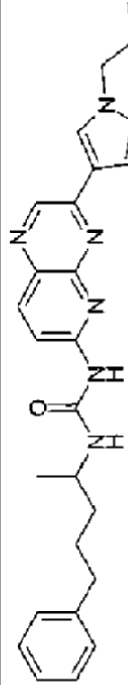
4. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el grupo heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, ftalazinilo, indolilo, indazolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, acridinilo.
5. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

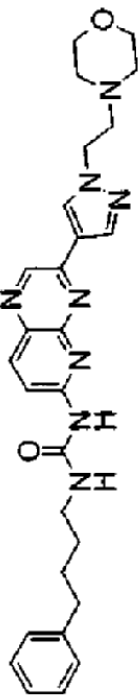
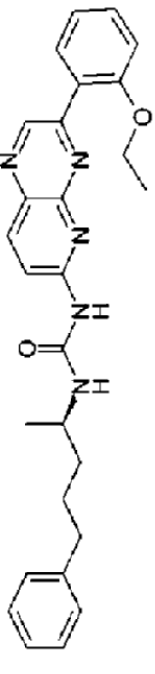
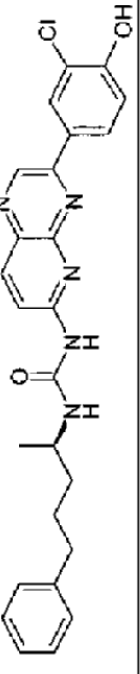
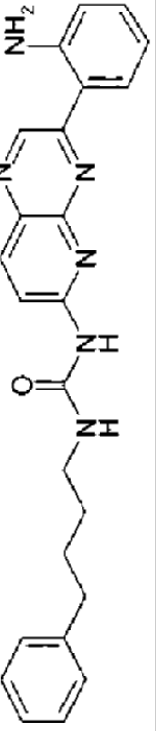
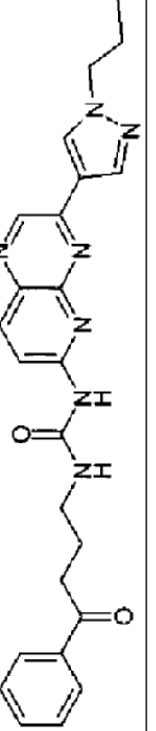
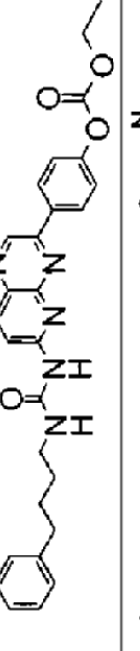
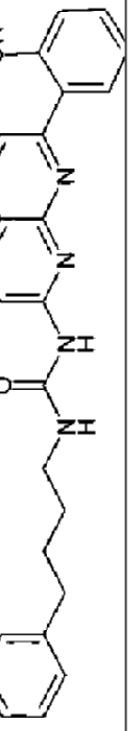
90		1-[3-(4-(2-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-fenil)-pirido- [2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
91		1-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
92		1-(4-fenil-butil)-3-[3-(2,3,4-trimetoxifenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
94		1-[3-(3H-Benzimidazol-5-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
95		1-[3-(3-Amino-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
97		1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-p-tolil-butil)-urea
98		1-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

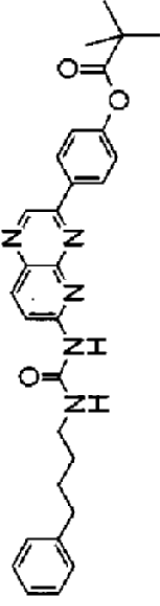
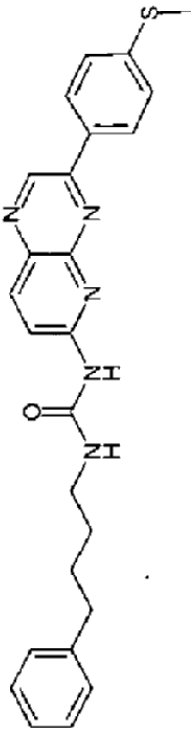
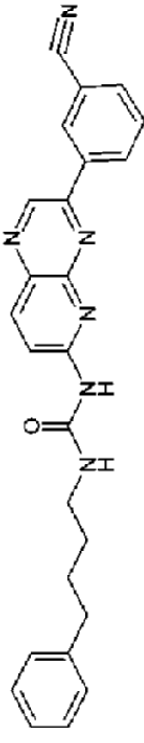
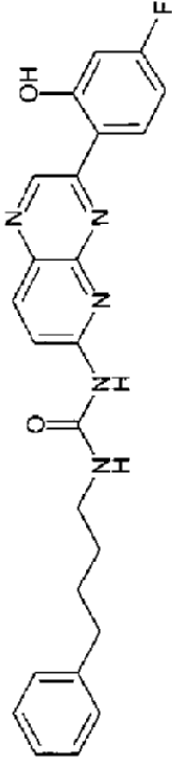
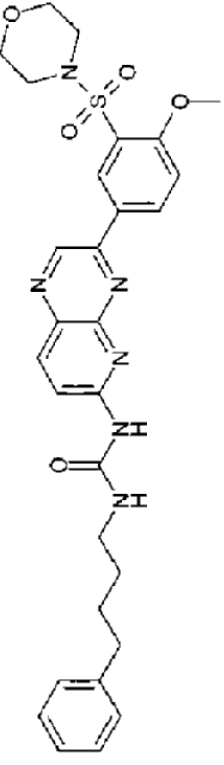
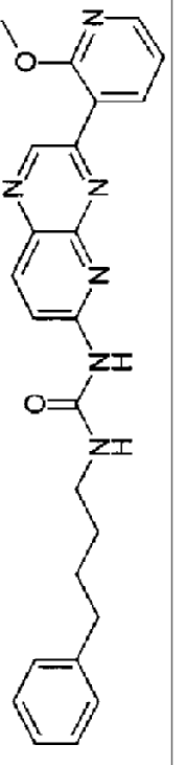
99		1-[4-(4-Fluoro-fenil)-butil]-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido- [2,3-b]pirazin-6-il]-urea
100		1-(4-Metil-4-fenil-pentil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido- [2,3-b]pirazin-6-il]-urea
101		1-[3-(2,4-Dimetoxifenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
102		1-[3-(2-Etoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
103		1-[3-(3,5-Dicloro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
104		1-[3-(3-Hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
105		1-(4-Fenil-butil)-3-[3-(2H-pirazol-3-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea

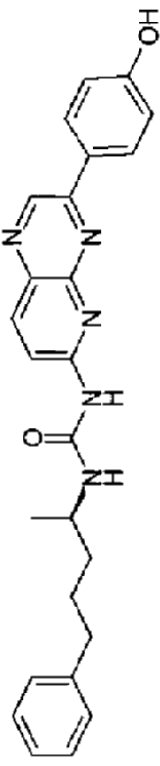
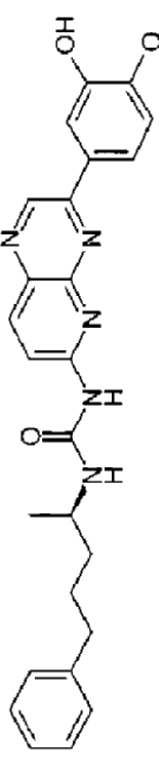
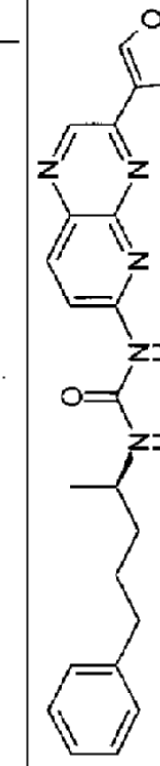
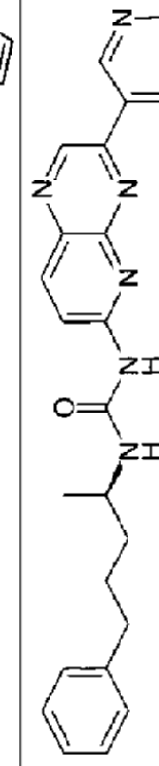
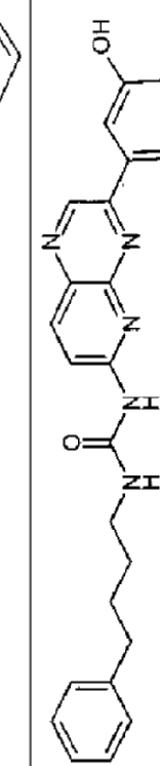
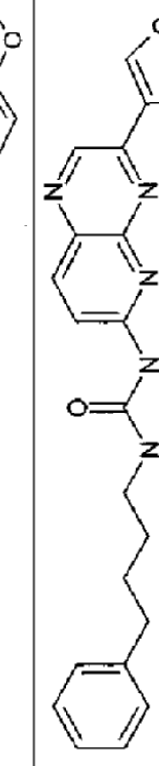
106		1-[3-(4-Hidroxi-2-metil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
107		4-[6-[3-(4-Fenil-butil)-ureido]pirido[2,3-b]pirazin-3-il]-fenil éster del ácido acético
108		1-[3-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
109		1-[3-(3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
110		1-(4-Fenil-butil)-3-(3-piridin-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea
111		1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-urea

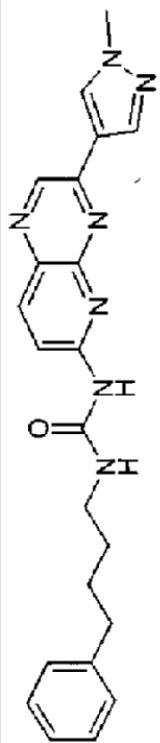
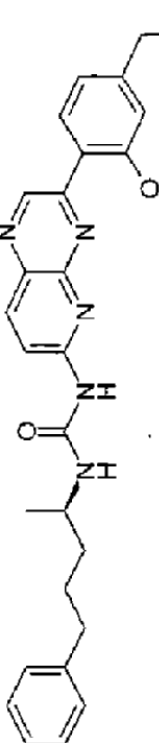
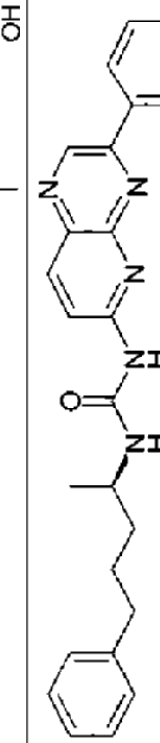
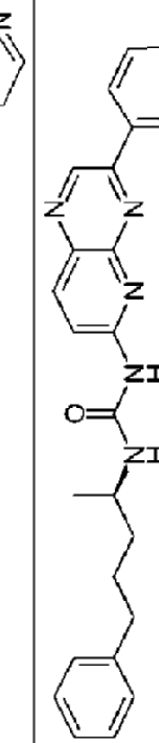
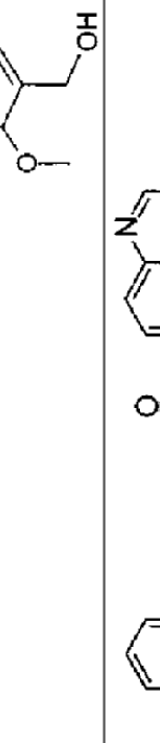
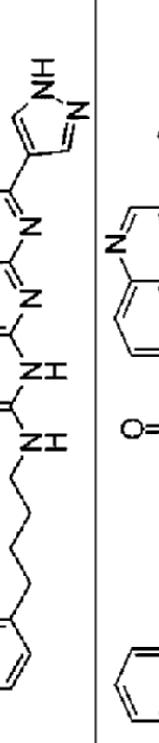
112		1-[3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-pyrido[2,3-b]pirazin-6-yl]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
113		1-[3-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
114		1-[3-(1-Butil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
115		1-[4-(4-Metoxi-fenil)-butil]-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
118		1-[3-(4-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
120		1-(4-fenil-butil)-3-(3-o-tolil-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea

121		Éster etílico del ácido 3-[6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il]-benzoico
122		4-[6-[3-(4-Fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il]-fenilo éster del ácido etil-carbámico
123		1-[3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
124		1-[3-(2-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
125		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)- pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
126		1-(1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)- pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea

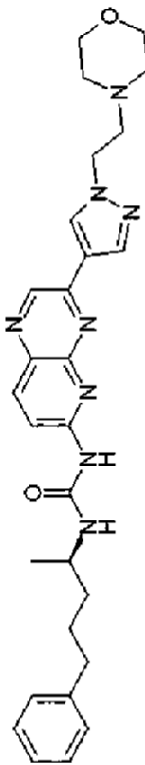
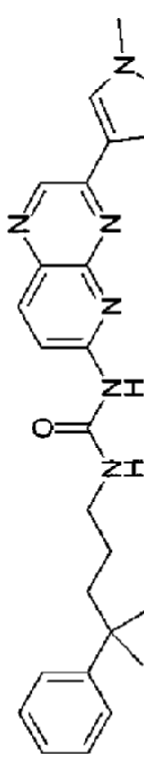
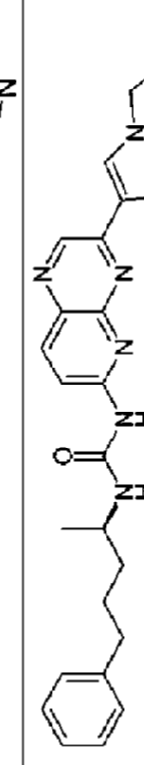
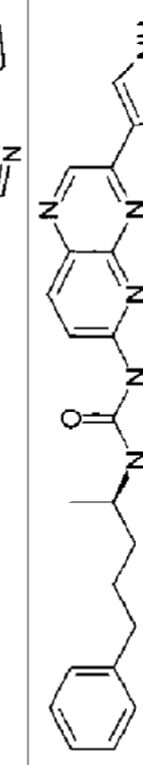
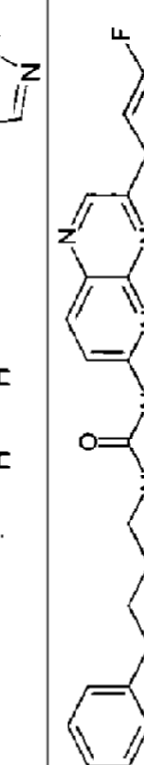
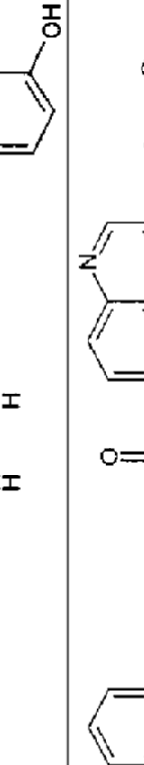
127		1-[3-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pindo[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
128		1-[3-(2-Etoxi-fenil)-pindo[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
129		1-[3-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-pindo[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
130		1-[3-(2-Amino-fenil)-pindo[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
131		1-(4-Oxo-4-fenil-butil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pindo[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
132		4-[6-[3-(4-Fenil-butil)-ureido]-pindo[2,3-b]pirazin-3-il]-fenil éster de éster etílico del ácido carbónico
133		1-[3-(2-Hidroxi-fenil)-pindo[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

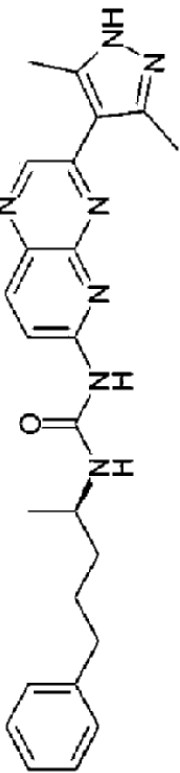
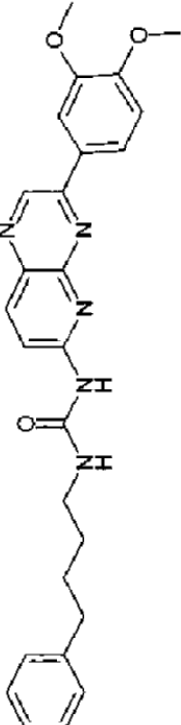
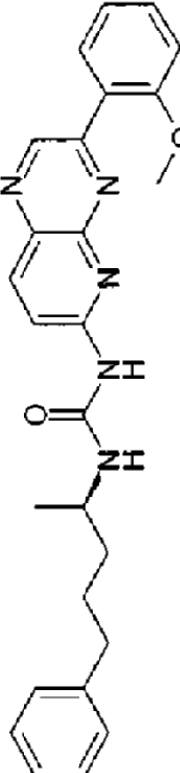
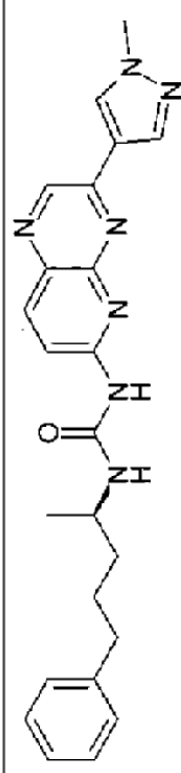
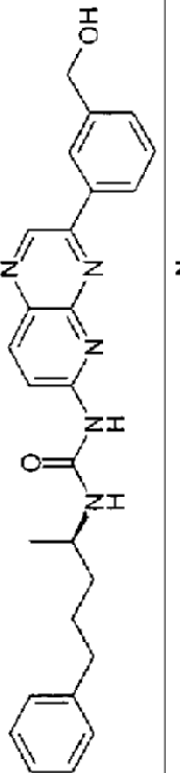
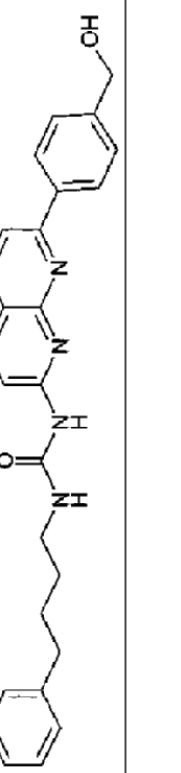
135		4-{6-[3-(4-phenyl-butyl)-ureido]-pyrido[2,3-b]pirazin-3-yl}-fenilo éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico
137		1-[3-(4-Metilsulfanil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
138		1-[3-(3-Ciano-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
144		1-[3-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
145		1-[3-[4-Metoxi-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
146		1-[3-(2-Metoxi-piridin-3-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

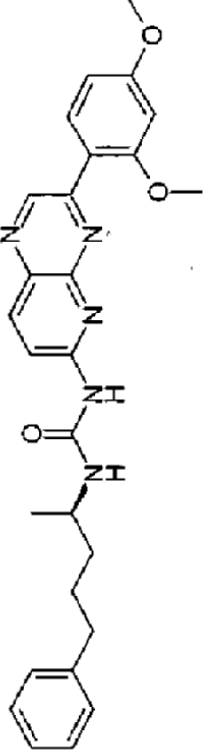
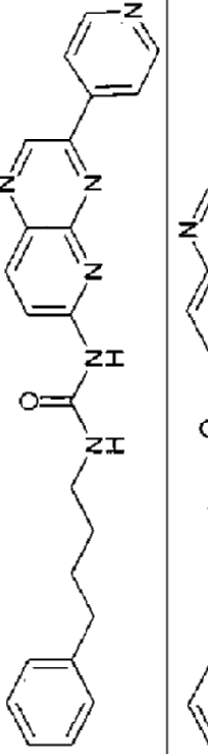
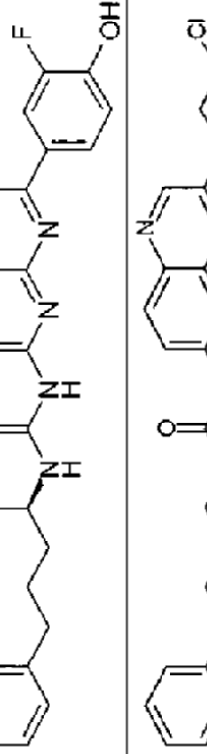
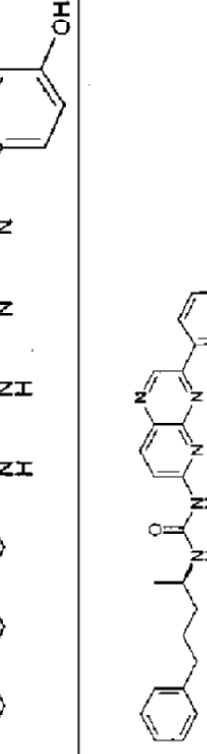
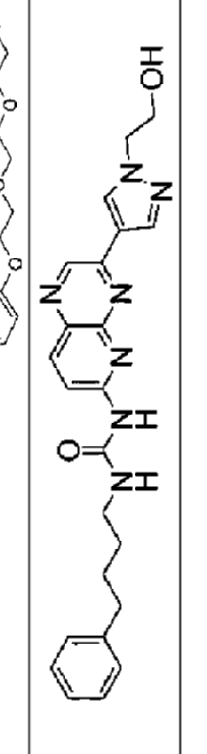
147		1-[3-(4-Hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
148		1-[3-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
149		1-(3-Furan-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
150		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-piridin-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea
151		1-[3-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
152		1-(3-Furan-3-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-(4-fenil-butil)-urea

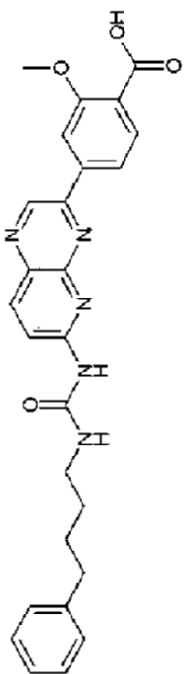
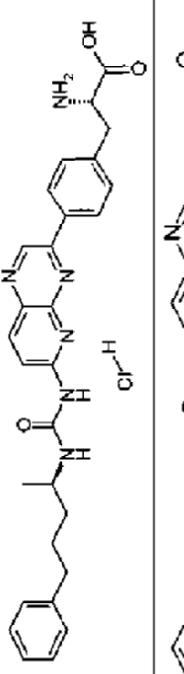
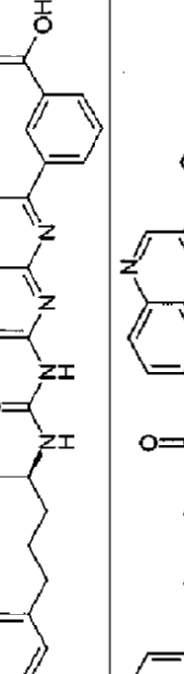
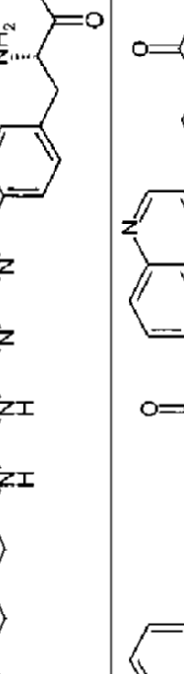
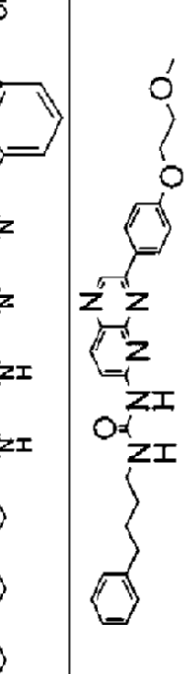
155		1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
156		1-[3-(4-Hidroxi-metil-2-metoksi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
157		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-pindin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea
158		1-[3-(3-Hidroxi-metil-2-metoksi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
159		1-(4-Fenil-butil)-3-[3-(1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
160		1-[3-(4-Hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

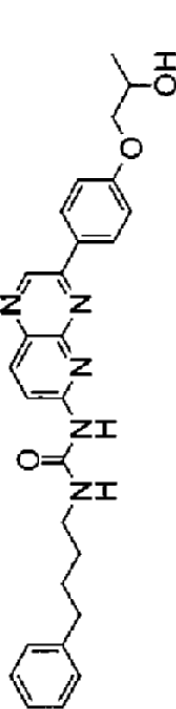
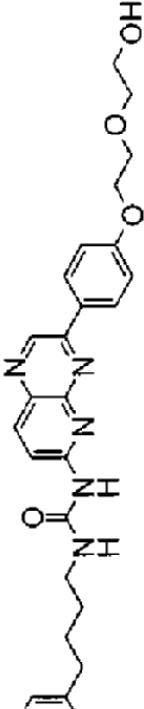
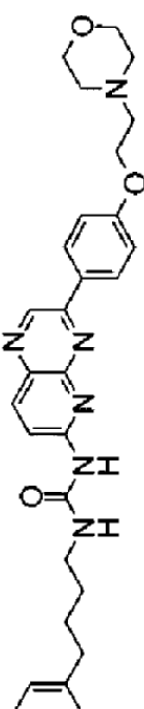
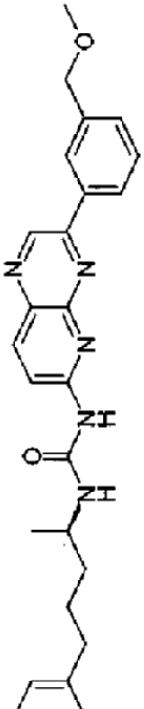
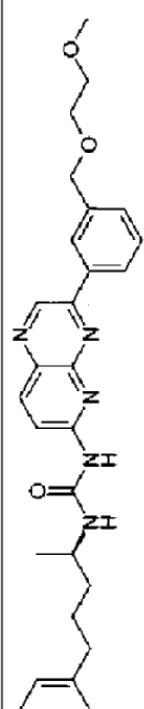
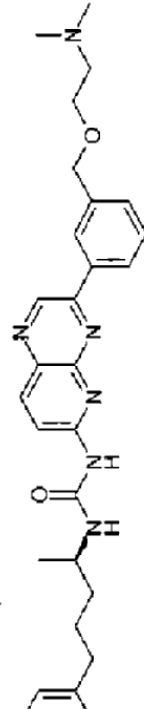
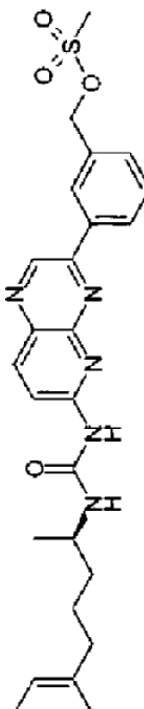
161		1-[3-(2-Metoxi-piridin-3-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
162		1-[3-[1-(3-Hidroxi(propil))-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
163		1-[3-[1-(2,2-Difluoro-etil)-1H-pirrol-3-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
164		1-(1-Metil-4-fenilbutil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
165		Mono-(4-[6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]pirido[2,3-b]pirazin-3-il]-fenil)éster del ácido fosfórico
167		1-[3-(4-Hidroxi(metil)-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

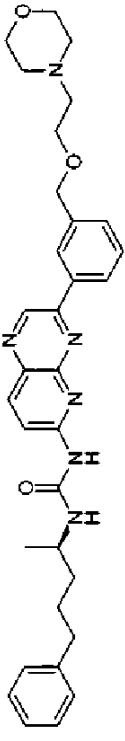
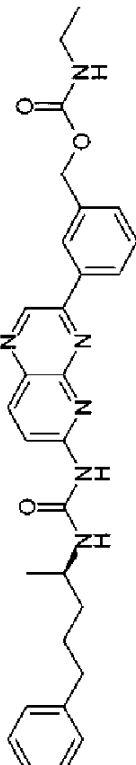
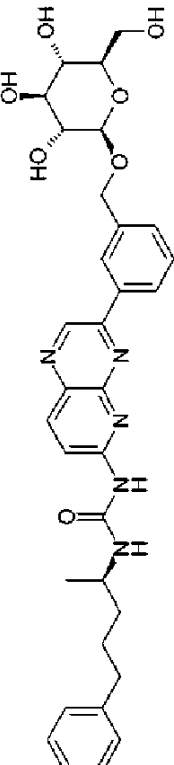
168		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
169		1-(4-Metil-4-fenil-pentil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
170		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
171		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
174		1-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
175		1-[3-(3-Hidroxi-metil-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

177		1-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
178		1-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
179		1-[3-(2-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
180		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
181		1-[3-(3-Hidroxi(metilfenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
182		1-[3-(4-Hidroxi(metilfenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

183		1-[3-(2,4-Dimethoxyfenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
184		1-(4-Fenil-butil)-3-(3-piridin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea
185		1-[3-(3-Fluoro-4-idroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
186		1-[3-(3-Cloro-4-idroxi-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
188		1-[3-(4-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-fenil)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
189		1-[3-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea

194		Ácido 2-metoxi-4-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-benzoico
195		Ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil)-propiónico; clorhidrato
196		Ácido 3-{6-[3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-benzoico
197		Ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-fenil)-propiónico
198		Ácido 3-{6-[3-(4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-benzoico
199		1-{3-[4-{2-Metoxi-etoxi}-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea

200		1-((3-((4-(2-Hidroxi-propoxi)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-(4-fenil-butil)-urea rac.
201		1-((3-((4-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-(4-fenil-butil)-urea
202		1-((3-((4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-(4-fenil-butil)-urea
203		1-((3-((3-Metoximetil-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
204		1-((3-((3-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
205		1-((3-((3-(2-Dimetilamino-etoximetil)-fenil]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea
206		3-((6-((3-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-ureido]-pirido[2,3-b]pirazin-3-il)-benzil éster del ácido metanosulfónico

207		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-{3-[3-(2-morfolin-4-il-etoximetil)fenil]pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-urea
208		3-{6-[3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-ureido]pirido[2,3-b]pirazin-3-il}-bencil éster del ácido etil-carbámico
209		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-{3-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-4-metil-tetrahidro-piran-2-il-oximetil]-fenil}-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-urea

6. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el tratamiento o la prevención se logran por modulación de la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk.

7. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la modulación de la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk se logra por modulación de una o más enzimas seleccionadas entre el grupo que consiste en tirosina quinasa, serina/treonina quinasa, receptor tirosina quinasa, tirosina quinasa citoplasmática, serina/treonina quinasa citoplasmática.

8. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enzima se selecciona entre el grupo que consiste en Erk, Erk1, Erk2.

9. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se modulan una o más enzimas.

10. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la modulación es una inhibición.

11. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en compuesto **90, 91, 92, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 155, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 167, 168, 169, 170, 171, 174, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209**, puede actuar con alta selectividad o tener un efecto de modulación o inhibición sobre la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk o enzimas de la misma y los múltiples mecanismos de acción y enfoques de terapia pueden usarse con esta ruta o enzimas de señalización.

12. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

13. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el medicamento se administra antes y/o durante y/o después del tratamiento con radioterapia y/o cirugía.

14. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la sustancia farmacológicamente activa se selecciona entre el grupo que consiste en "inhibidores de ADN topoisomerasa I y/o II, intercalantes del ADN, agentes alquilantes, desestabilizadores de microtúbulos, agonistas y/o antagonistas de hormonas y/o receptores de factor de crecimiento, anticuerpos contra factores de crecimiento y sus receptores, inhibidores de quinasa, alquilfosfolípidos, antimetabolitos" en donde la sustancia farmacológicamente activa se selecciona entre el grupo que consiste en: "asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxurea, ifosfamida, irinotecano, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, vindesina, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2', 2'-difluorodesoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, oxaliplatino, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, vinorelbina, epotilona, gemcitabina, Taxotere, BCNU, CCNU, DTIC, 5-fluorouracilo, Herceptin, Avastin, Erbitux, Sorafenib, Gleevec, Iressa, Tarceva, rapamicina, perifosina, miltefosina, edelfosina, actinomicina D".

15. Piridopirazina seleccionada entre el grupo que consiste en compuesto **90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209**, sus sales fisiológicamente toleradas, en forma de sus racematos, en forma de sus enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros o en forma de sus tautómeros.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas que pueden tratarse mediante la modulación de la ruta o rutas de transducción de señales seleccionadas entre el grupo que consiste en la ruta de transducción de señales PI3K-Akt y/o la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk, en donde los estados fisiológicos y/o patofisiológicos se seleccionan entre el grupo que

consiste en: "tumores malignos, tumores benignos, enfermedades inflamatorias, inflamaciones, dolor, enfermedades reumáticas, enfermedades artríticas, infecciones por VIH, enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, reumatismo, artritis, SIDA, ARC (complejo relacionado con SIDA), sarcoma de Kaposi, tumores originados en el cerebro y/o en el sistema nervioso y/o en las meninges, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedades hiperproliferativas, psoriasis, endometriosis, cicatrices, hiperplasia benigna de próstata (BPH), enfermedades del sistema inmune, enfermedades autoinmunes, enfermedades de inmunodeficiencia, tumor de colon, tumor gástrico, tumor intestinal, tumor pulmonar, tumor pancreático, tumor de ovario, tumor prostático, leucemia, melanoma, tumor hepático, tumor renal, tumor de cabeza, tumor de garganta, glioma, tumor de mama, cáncer uterino, cáncer endometrial, carcinoma cervico-uterino, tumor cerebral, adeno-acantoma, cáncer de la vejiga, tumor gástrico, tumor colorrectal, cáncer esofágico, tumor ginecológico, tumor de ovario, cáncer de la tiroides, linfoma, leucemia crónica, leucemia aguda, reestenosis, diabetes, nefropatía diabética, enfermedades fibróticas, fibrosis quística, nefroesclerosis maligna, síndrome de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órganos, glomerulopatía, enfermedades metabólicas, tumores sólidos/fijos, artritis reumática, retinopatía diabética, asma, alergias, enfermedades alérgicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad inflamatoria del intestino, fibrosis, arteriosclerosis, enfermedades cardíacas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades angiogénicas, enfermedades renales, rinitis, enfermedad de Grave, isquemia focal, fallo cardíaco, isquemia, hipertrofia cardíaca, fallo renal, malfunción miocítica cardíaca, alta presión sanguínea, vasoconstricción, ictus, choque anafiláctico, aglutinación de plaquetas, atrofia esqueleto-muscular, obesidad, sobrepeso, homeostasis de la glucosa, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, ataque al corazón, infarto cardíaco, hiperglucemia, hipoglucemia, hipertensión".

17. Composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15.

18. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la sustancia activa está presente en una dosis unitaria de 0,001 mg a 100 mg por kg de peso corporal de un paciente.

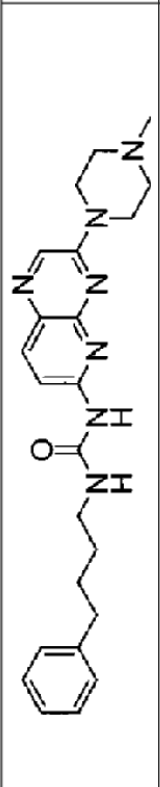
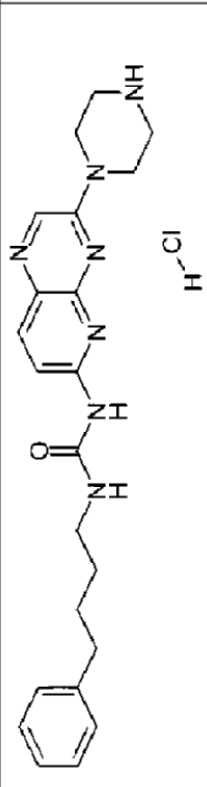
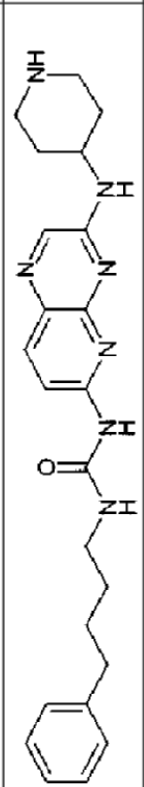
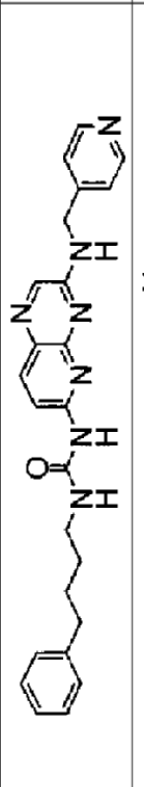
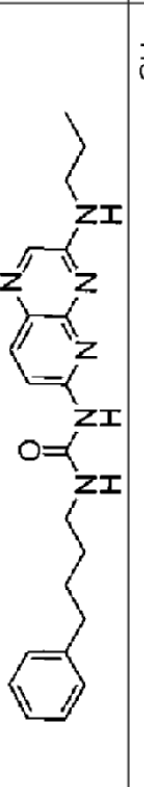
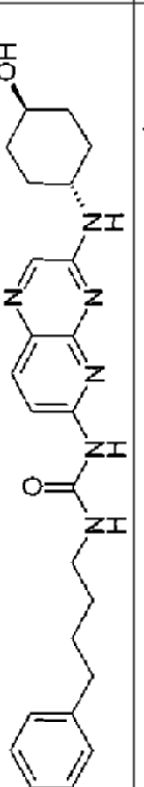
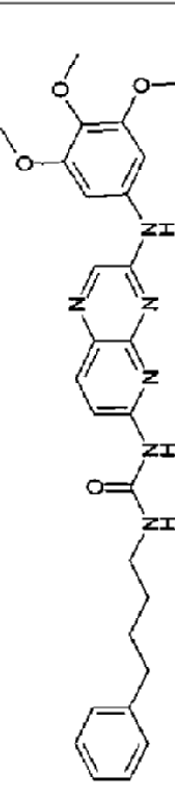
19. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, en donde la composición comprende adicionalmente al menos un excipiente y/o un adyuvante farmacéuticamente compatibles.

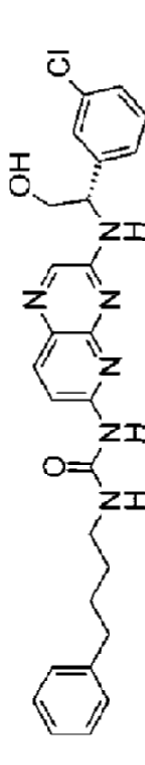
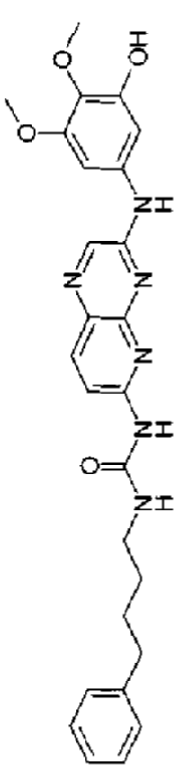
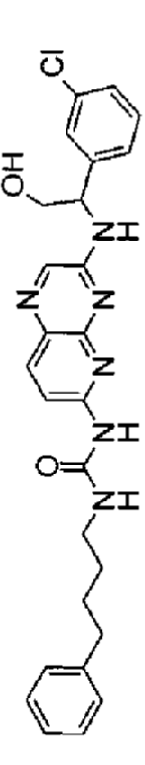
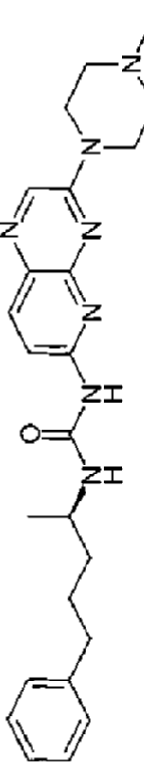
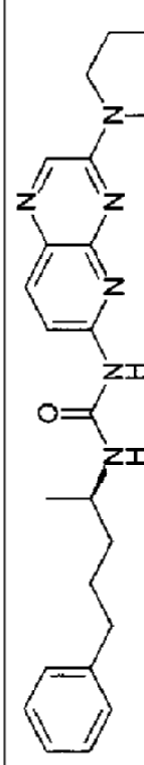
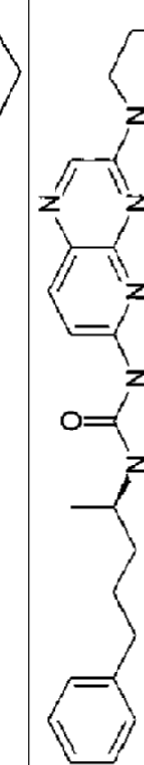
20. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde la composición contiene al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

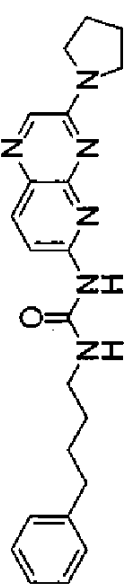
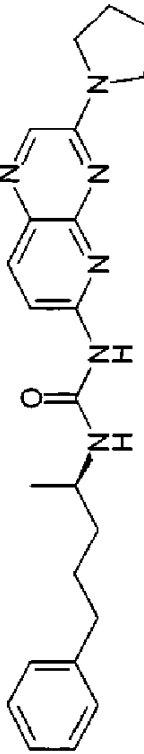
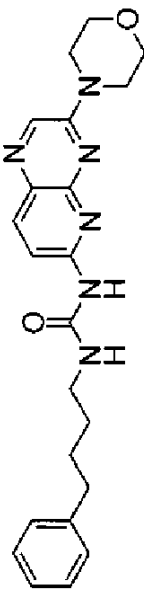
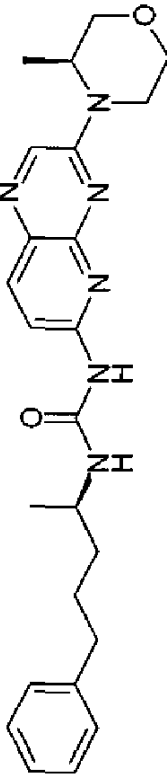
21. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la sustancia farmacológicamente activa adicional se selecciona entre el grupo que consiste en: "inhibidores de ADN topoisomerasa I y/o II, intercalantes del ADN, agentes alquilantes, desestabilizadores de microtúbulos, agonistas y/o antagonistas de hormonas y/o de receptores de factor de crecimiento, anticuerpos contra factores de crecimiento y sus receptores, inhibidores de quinasa, alquilfosfolípidos, antimetabolitos" seleccionados entre el grupo que consiste en: "asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecano, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, vindesina, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2', 2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, oxaliplatino, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, vinorelbina, epotilona, gemcitabina, Taxotere, BCNU, CCNU, DTIC, 5-fluorouracilo, Herceptin, Avastin, Erbitux, Sorafenib, Gleevec, Iressa, Tarceva, rapamicina, perifosina, miltefosina, edelfosina, actinomicina D".

22. Kit que comprende una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 y una cantidad farmacológicamente activa de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 21.

23. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

93		1-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
96		1-(4-Fenil-butil)-3-(3-piperazin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea; clorhidrato
116		1-(4-Fenil-butil)-3-[3-(piperidin-4-ilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
117		1-(4-Fenil-butil)-3-[3-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
119		1-(4-Fenil-butil)-3-(3-propilamino-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea
134		1-[3-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
139		1-(4-Fenil-butil)-3-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea

140		1-{3-[(S)-1-(3-Chloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea
141		1-[3-(3-Hidroxi-4,5-dimetoksi-fenilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
142		1-{3-[1'-(3-Chloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pirido[2,3-b]pirazin-6-il}-3-(4-fenil-butil)-urea
153		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-urea
154		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-piperidin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea
166		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-morfolin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea

172		1-(4-Fenil-butil)-3-(3-pirrolidin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea
173		1-((R)-1-Metil-4-fenil-butil)-3-(3-pirrolidin-1-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-urea
176		1-(3-Morfolin-4-il-pirido[2,3-b]pirazin-6-il)-3-(4-fenil-butil)-urea
187		1-[3-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-b]pirazin-6-il]-3-((R)-1-metil-4-fenil-butil)-urea

sus sales fisiológicamente toleradas, en forma de sus racematos, en forma de sus enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros o en forma de sus tautómeros; para su uso en el tratamiento o la prevención de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en mamíferos mediados por la ruta de transducción de señales ras-Raf-Mek-Erk,

- 5 en donde los estados fisiológicos y/o patofisiológicos se seleccionan entre el grupo que consiste en: "tumores malignos, tumores benignos, enfermedades inflamatorias, inflamaciones, dolor, enfermedades reumáticas, enfermedades artríticas, infecciones por VIH, enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, reumatismo, artritis, SIDA, ARC (complejo relacionado con SIDA), sarcoma de Kaposi, tumores originados en el cerebro y/o en el sistema nervioso y/o en las meninges, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedades hiperproliferativas, psoriasis,
- 10 endometriosis, cicatrices, hiperplasia benigna de próstata (BPH), enfermedades del sistema inmune, enfermedades autoinmunes, enfermedades de inmunodeficiencia, tumor de colon, tumor gástrico, tumor intestinal, tumor pulmonar, tumor pancreático, tumor de ovario, tumor prostático, leucemia, melanoma, tumor hepático, tumor renal, tumor de cabeza, tumor de garganta, glioma, tumor de mama, cáncer uterino, cáncer endometrial, carcinoma cervico-uterino, tumor cerebral, adeno-acantoma, cáncer de la vejiga, tumor gástrico, tumor colorrectal, cáncer esofágico, tumor ginecológico, tumor de ovario, cáncer de la tiroides, linfoma, leucemia crónica, leucemia aguda, reestenosis, diabetes,
- 15 nefropatía diabética, enfermedades fibróticas, fibrosis quística, nefroesclerosis maligna, síndrome de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órganos, glomerulopatía, enfermedades metabólicas, tumores sólidos/fijos, artritis reumática, retinopatía diabética, asma, alergias, enfermedades alérgicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad inflamatoria del intestino, fibrosis, arteriosclerosis, enfermedades cardíacas,
- 20 enfermedades cardiovasculares, enfermedades del miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades angiogénicas, enfermedades renales, rinitis, enfermedad de Grave, isquemia focal, fallo cardíaco, isquemia, hipertrofia cardíaca, fallo renal, malfunción miocítica cardíaca, alta presión sanguínea, vasoconstricción, ictus, choque anafiláctico, aglutinación de plaquetas, atrofia esqueleto-muscular, obesidad, sobrepeso, homeostasis de la glucosa, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, ataque al corazón, infarto cardíaco, hiperglucemia, hipoglucemia,
- 25 hipertensión".