

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 633 194**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009 E 14158161 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2740732**

(54) Título: **Inhibidores de quinasa mTOR para indicaciones oncológicas y enfermedades asociadas con la ruta mTOR/PI3K/Akt**

(30) Prioridad:

27.10.2008 US 108627 P

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

19.09.2017

(73) Titular/es:

**SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
10300 Campus Point Drive, Suite 100
San Diego, CA 92121, US**

(72) Inventor/es:

**ELSNER, JAN;
HARRIS, ROY;
LEE, BRANDEN;
MORTENSEN, DEBORAH;
PACKARD, GARRICK K.;
PAPA, PATRICK;
PERRIN-NINKOVIC, SOPHIE;
RIGGS, JENNIFER;
SANKAR, SABITA;
SAPIENZA, JOHN;
SHEVLIN, GRAZIELLA I.;
TEHRANI, LIDA;
XU, WEIMING;
ZHAO, JINGJING;
PARNES, JASON;
MADAKAMUTIL, LOUI;
FULTZ, KIMBERLY ELIZABETH y
NARLA, RAMA K.**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 633 194 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa mTOR para indicaciones oncológicas y enfermedades asociadas con la ruta mTOR/PI3K/Akt

1. Campo

5 En la presente memoria se proporcionan determinados compuestos de heteroarilo, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de uno o más de dichos compuestos y dichos compuestos y composiciones para uso en métodos para tratar o prevenir cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, afecciones metabólicas y afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de quinasa, comprendiendo la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo a un paciente que lo necesita.

10 **2. Antecedentes**

La conexión entre una fosforilación de proteína anormal y la causa o la consecuencia de enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. Por consiguiente, las proteína quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. Véase Cohen, *Nature*, 1: 309-315 (2002). Se han usado clínicamente varios inhibidores de proteína quinasa en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, que incluyen diabetes y apoplejía. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268: 5001-5010 (2001).

15 Las proteína quinasas son una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y que desempeñan un papel crítico en la señalización celular. Las proteína quinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteína quinasas están implicadas en rutas de señalización específicas que regulan funciones celulares tales como, aunque sin limitación, el metabolismo, la 20 progresión del ciclo celular, la adhesión celular, la función vascular, la apoptosis y la angiogénesis. Las malfunciones de la señalización celular se han asociado a muchas enfermedades, de las cuales las más caracterizadas incluyen el cáncer y la diabetes. La regulación de la transducción de señal por citocinas y la asociación de moléculas de señal con proto-oncogenes y genes supresores de tumor está bien documentada. De forma similar, se ha demostrado la 25 conexión entre la diabetes y afecciones relacionadas, y niveles desregulados de proteína quinasas. Véase, p.ej., Sridhar et al., *Pharmaceutical Research*, 17(11): 1345-1353 (2000). Las infecciones víricas y las afecciones relacionadas con las mismas también se han asociado a la regulación de proteína quinasas. Park et al., *Cell* 101(7): 777-787 (2000).

30 Las proteína quinasas se pueden dividir en grupos amplios en base a la identidad de aminoácido(s) a los que están dirigidas (serina/treonina, tirosina, lisina e histidina). Por ejemplo, las tirosina quinasas incluyen tirosina quinasas de receptor (RTKs), tales como factores de crecimiento y tirosina quinasas no de receptor, tales como la familia de quinasas src. También hay proteína quinasas dualmente específicas que están dirigidas tanto a tirosina como a serina/treonina, tales como las quinasas dependientes de ciclina (CDKs) y las proteína quinasas activadas por mitógeno (MAPKs).

35 Puesto que las proteína quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular y la supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica en varios estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, donde las proteína quinasas desempeñan un papel fundamental, son procesos celulares asociados a condiciones de enfermedad tales como, aunque sin limitación, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormales y enfermedades relacionadas con las mismas, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

40 Las proteína quinasas se han convertido en dianas atractivas para el tratamiento de cánceres. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93: 79-98 (2002). Se ha propuesto que la implicación de las proteína quinasas en el desarrollo de malignidades humanas se puede producir mediante:

(1) trasposiciones genómicas (p.ej., BCR-ABL en leucemia mielógena crónica), (2) mutaciones que conducen a actividad de quinasa constitutivamente activa, tal como leucemia mielógena y tumores gastrointestinales, (3) 45 desregulación de la actividad de quinasa por activación de oncogenes o pérdida de funciones supresoras de tumor, tal como en cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de actividad de quinasa por sobre-expresión, como en el caso de EGFR y (5) expresión ectópica de factores de crecimiento que pueden contribuir al desarrollo y el mantenimiento del fenotipo neoplásico. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93: 79-98 (2002).

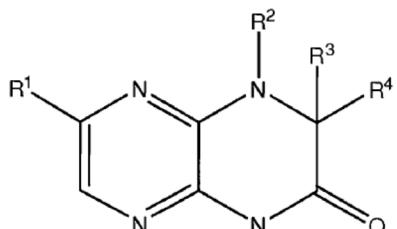
50 La elucidación de la complejidad de las rutas de proteína quinasa y la complejidad de la relación y la interacción entre las diversas proteína quinasas y rutas de quinasa resalta la importancia del desarrollo de agentes farmacológicos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteína quinasa que presenten una actividad beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples rutas de quinasa. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de nuevos moduladores de quinasa.

55 La proteína denominada mTOR (diana de mamífero de la rapamicina), que también se denomina FRAP, RAFT1 o RAPT1, es una proteína quinasa Ser/Thr de 2549 aminoácidos, que se ha demostrado que es una de las proteínas

más críticas en la ruta mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular. Georgakis y Younes, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1): 131-140 (2006). Los mTOR existen dentro de dos complejos, mTORC1 y mTORC2. El mTORC1 es sensible a análogos de rapamicina (tales como temsirolimus o everolimus) y el mTORC2 es ampliamente insensible a rapamicina. Varios inhibidores de mTOR han sido, o están siendo, evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. El temsirolimus fue aprobado para uso en el carcinoma de célula renal en 2007 y el everolimus se aprobó en 2009 para pacientes de carcinoma de célula renal que han progresado con inhibidores de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular. Adicionalmente, el sirolimus fue aprobado en 1999 para la profilaxis de rechazo de trasplante renal. El interesante aunque limitado éxito de estos compuestos mTORC1 demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento de cáncer y rechazo de trasplantes y el creciente potencial de compuestos con actividad inhibidora tanto de mTORC1 como de mTORC2. El documento WO2008/051493 describe compuestos de heteroarilo como inhibidores de proteína quinasas.

3. Sumario

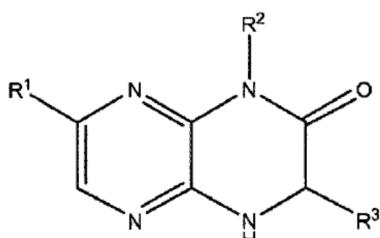
Se describen en la presente memoria compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

y sales, clatratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R¹-R⁴ son tal como se definen en la presente memoria.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

y sales, clatratos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R¹, R² y R³ son como se definen en las reivindicaciones.

Los compuestos de fórmula (I) y (II), o las sales, clatratos, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos (referidos todos ellos en la presente memoria como "Compuestos de heteroarilo"), son útiles para tratar o prevenir cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad y afecciones cardiovasculares, y afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de quinasa. La ruta de quinasa puede ser la ruta mTOR/PI3K/Akt. La ruta de quinasa también puede ser las rutas PI3K α , PI3K β , PI3K δ , KDR, GSK3 α , GSK3 β , ATM, ATR, cFMS y/o la ruta DNA-PK.

Además, se proporcionan aquí composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención y composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratamiento o prevención de cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, o afecciones cardiovasculares y afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de quinasa, en una realización, la ruta mTOR/PI3K/Akt.

Además se proporcionan en la presente memoria compuestos y composiciones de la invención para uso en métodos de tratamiento o prevención de cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades

neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, o afecciones cardiovasculares y afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de quinasa, en una realización la ruta mTOR/PI3K/Akt, comprendiendo la administración de una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención a un paciente que necesita tratamiento o prevención.

- 5 También se proporcionan en la presente memoria compuestos y composiciones de la invención para uso en métodos para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención. En una realización, la quinasa es mTOR, DNA-PK ó PI3K, o una combinación de las mismas.

10 Las presentes realizaciones se pueden entender más completamente haciendo referencia a la descripción detallada y ejemplos, que están destinados a ejemplificar realizaciones no limitativas.

4. Descripción detallada

4.1 Definiciones

Un grupo “alquilo” es un hidrocarburo no cíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, típicamente entre 1 y 8 átomos de carbono ó, en 15 algunas realizaciones, entre 1 y 6, entre 1 y 4, o entre 2 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, aunque sin limitación, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), 20 -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo “cicloalquilo” es un grupo alquilo cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de entre 3 y 10 átomos de carbono, que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o enlazados, que puede estar 25 sustituido opcionalmente con entre 1 y 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 8 miembros de anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono en el anillo oscila entre 3 y 5, entre 3 y 6 ó entre 3 y 7. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo sencillas tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples o enlazados tales como adamantilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo insaturado incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, 30 butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Dichos grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanona y similares.

Un grupo “arilo” es un grupo carbocíclico aromático de entre 6 y 14 átomos de carbono que tiene un anillo individual (p.ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p.ej., naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo 35 contienen 6-14 carbonos, y en otras entre 6 y 12 o incluso entre 6 y 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. La frase “grupos arilo” también incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos condensados (p.ej., indanilo, tetrahidronaftilo, y similares).

Un grupo “heteroarilo” es un sistema de anillo de tipo arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillo heteroaromático, donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas 40 realizaciones, los grupos heteroarilo contienen de 5 a 6 átomos de anillo, y en otros de entre 6 y 9 ó incluso entre 6 y 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En determinadas realizaciones, el sistema de anillo de heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitantes incluyen, aunque sin limitación, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piroli, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo (por ejemplo, isobenzofuran-1,3-diimina), indolilo, azaindolilo (por ejemplo, pirrolopiridilo o 1H-pirrolo-[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabencimidazolilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, 45 benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

50 Un “heterociclico” es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que entre uno y cuatro de los átomos de carbono del anillo están reemplazados independientemente por un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclico incluyen de 3 a 10 miembros de anillo, mientras que otros grupos de este tipo tienen de 3 a 5, de 3 a 6 ó de 3 a 8 miembros de anillo. Los heterociclicos también pueden estar enlazados a otros grupos a través de cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterociclicoalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos heterociclico abarcan sistemas de anillo insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. La palabra heterociclico incluye especies de anillos condensados, que incluyen los que comprenden grupos condensados aromáticos y no aromáticos, tales como, por 55

ejemplo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La palabra también incluye sistemas de anillo policíclicos enlazados que contienen un heteroátomo tal como, aunque sin limitación, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclico incluyen, aunque sin limitación, grupos aziridinilo, azetidinilo, pirrolidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotufenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidropiranilo, oxatano, dioxilo, ditianilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidrotiinilo, dihidroditionilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizinilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo; por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo ó 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclico sustituidos representativos pueden ser monosustituidos o pueden estar sustituidos más de una vez, tal como, aunque sin limitación, grupos piridilo o morfolinilo, que están sustituidos 2, 3, 4, 5 ó 6 veces, o que están disustituidos con sustituyentes diversos, tales como los enumerados más adelante.

Un grupo “cicloalquilalquilo” es un radical de fórmula: -alquil-cicloalquilo, en el que el alquilo y el cicloalquilo son como se ha definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en la porción alquilo, en la porción cicloalquilo o tanto en la porción alquilo como en la porción cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, aunque sin limitación, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclohexilpropilo. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez.

Un grupo “aralquilo” es un radical de fórmula: -alquil-ariilo, donde alquilo y arilo son como se ha definido anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en la porción alquilo, en la porción arilo o tanto en la porción alquilo como en la porción arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, aunque sin limitación, grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaryl)alquilo condensados tal como 4-etyl-indanilo.

Un grupo “heterocicliclalquilo” es un radical de fórmula: -alquil-heterociclico, donde alquilo y heterociclico son como se ha definido anteriormente. Los grupos heterocicliclalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en la porción alquilo, en la porción heterociclico o tanto en la porción alquilo como en la porción heterociclico del grupo. Los grupos heterocicliclalquilo representativos incluyen, aunque sin limitación, 4-etyl-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, tetrahidrofuran-2-il metilo, tetrahidroduran-2-il etilo e indol-2-il propilo.

Un “halógeno” es flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo “hidroxialquilo” es un grupo alquilo como el descrito anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxi.

Un grupo “alcoxi” es -O-(alquilo), donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.

40 Un grupo “alcoxialquilo” es -(alquil)-O-(alquilo), donde alquilo es tal como se ha definido anteriormente.

Un grupo “amino” es un radical de fórmula: -NH₂.

Un grupo “alquilamino” es un radical de fórmula: -NH-alquilo ó -N(alquilo)₂, donde cada alquilo es de forma independiente como se ha definido anteriormente.

Un grupo “carboxi” es un radical de fórmula: -C(O)OH.

45 Un grupo “aminocarbonilo” es un radical de fórmula: -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) ó -C(O)NH₂, donde cada R[#] de forma independiente es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico o heterociclico sustituido o no sustituido como se ha definido en la presente memoria.

Un grupo “acilamino” es un radical de fórmula: -NHC(O)(R[#]) ó -N(alquil)C(O)(R[#]), donde cada alquilo y R[#] son independientemente como se ha definido anteriormente.

50 Un grupo “alquilsulfonilamino” es un radical de fórmula: -NHSO₂(R[#]) ó -N(alquil)SO₂(R[#]), donde cada alquilo y R[#] son como se ha definido anteriormente.

Un grupo “urea” es un radical de fórmula: -N(alquil)C(O)N(R[#])₂, -N(alquil)C(O)NH(R[#]), -N(alquil)C(O)NH₂, -NHC(O)N(R[#])₂, -NHC(O)NH(R[#]) ó -NH(CO)NHR[#], donde cada alquilo y R[#] son de forma independiente como se ha definido anteriormente.

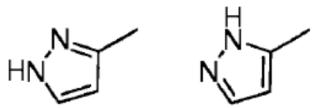
- En una realización, cuando se dice que los grupos descritos en la presente memoria están “sustituidos”, pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los incluidos en los ejemplos de compuestos y de realizaciones descritos en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; 5 ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehido; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxilamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; 10 tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)₂, O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclico, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p.ej., pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p.ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); ariloxi; aralquilogli; heterociclico alcoxi; y heterociclico alcoxi.
- 15 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxica farmacéuticamente aceptable, que incluye un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas de los Compuestos de Heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, sales metálicas preparadas con aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, mágico, mandélico, metanosulfónico, mágico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, 20 propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen por tanto sales de hidrocloruro y de mesilato. En la técnica también se conocen bien otros, véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) ó *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).
- 25 30 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término “clatrato” significa un Compuesto de Heteroarilo, o una sal del mismo, en forma de una estructura cristalina que contiene espacios (p.ej., canales) que albergan una molécula huésped (p.ej., un disolvente o agua) atrapada en su interior, o una estructura cristalina donde el Compuesto de Heteroarilo es una molécula huésped.
- 35 35 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término “solvato” significa un Compuesto de Heteroarilo, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente ligado mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. El solvato puede ser un hidrato.
- 40 40 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término “hidrato” significa un Compuesto de Heteroarilo, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.
- 45 45 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término “profármaco” significa un derivado de Compuesto de Heteroarilo que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de algún otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un Compuesto de Heteroarilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, aunque sin limitación, derivados y metabolitos de un Compuesto de Heteroarilo que incluye restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo pueden ser ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).
- 50 50 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término “estereoisoámero” o “estereoméricamente puro” significa un estereoisoámero de un Compuesto de Heteroarilo que está sustancialmente libre de otros estereoisoámeros de dicho compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisoámero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisoámeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisoámero del compuesto y menos de

aproximadamente el 10% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto. Los Compuestos de

5 Heteroarilo pueden tener centros quirales y pueden existir como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y como mezclas de los mismos. Todas dichas formas isoméricas se incluyen en las realizaciones descritas en la presente memoria, incluyendo sus mezclas. El uso de formas estereoméricamente puras de dichos Compuestos de Heteroarilo, así como el uso de mezclas de dichas formas, están contemplados en las realizaciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria 10 se pueden usar mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un Compuesto de Heteroarilo particular. Dichos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o pueden resolverse usando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véase, p.ej., Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of 15 Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

También cabe destacar que los Compuestos de Heteroarilo pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, y los isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, los Compuestos de Heteroarilo son aislados como el isómero cis o como el isómero trans. En determinadas realizaciones, los Compuestos de Heteroarilo son una mezcla de los isómeros cis y trans.

20 “Tautómeros” se refiere a las formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio unas con otras. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en disolución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros unos respecto de los otros:



25 Como apreciarán rápidamente los especialistas en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomería, y todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (II) están dentro del alcance de la presente invención.

30 También debería destacarse que los Compuestos de Heteroarilo pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre 35 (^{35}S) o carbono 14 (^{14}C), o pueden estar enriquecidos isotópicamente, tal como con deuterio (^2H), carbono 13 (^{13}C) o nitrógeno 15 (^{15}N). Tal como se usa en la presente memoria, un “isotopólogo” es un compuesto enriquecido isotópicamente. El término “enriquecido isotópicamente” se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de dicho átomo. “Isotópicamente enriquecido” también se puede referir a un compuesto que contiene al menos un átomo que presenta una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de dicho átomo. El término “composición isotópica” se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, p.ej., como agentes terapéuticos contra el cáncer o la inflamación, como reactivos de investigación, p.ej., reactivos de ensayos de unión, y como agentes diagnósticos, p.ej., agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los Compuestos de Heteroarilo de la invención, tanto radiactivas como no radiactivas, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas aquí. En algunas realizaciones, se proporcionan isotopólogos de los Compuestos de Heteroarilo de la invención, por ejemplo, los isotopólogos son Compuestos de Heteroarilo enriquecidos en deuterio, carbono 13 o nitrógeno 15.

40 45 “Tratamiento” tal como se usa en la presente memoria significa alivio, total o parcial, de síntomas asociados a un trastorno o enfermedad, o ralentización, o detención de la progresión o del empeoramiento de dichos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

50 55 El término “cantidad efectiva” en conexión con un Compuesto de Heteroarilo significa una cantidad capaz de aliviar, total o parcialmente, los síntomas asociados al trastorno o enfermedad, o de ralentizar o detener la progresión o el empeoramiento de dichos síntomas, o de prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno tal como se describe en la presente memoria, tal como cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad o afecciones cardiovasculares, y afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de quinasa, por ejemplo, la ruta mTOR/PI3K/Akt. En una

realización una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención es una cantidad que inhibe una quinasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En una realización, la quinasa es mTOR, DNA-PK, PI3K o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva del Compuesto de Heteroarilo de la invención inhibe la quinasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ó 99% en comparación con la actividad de la quinasa en una célula no tratada. La cantidad efectiva del Compuesto de Heteroarilo, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal del sujeto a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de un paciente en dosis unitaria, tanto para administración oral como parenteral. Como será evidente para los especialistas en la técnica, cabe esperar que la cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo descrito en la presente memoria pueda variar dependiendo de la indicación que esté siendo tratada, p.ej., la cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo probablemente será diferente para tratar pacientes que padecen, o que están en riesgo de padecer, afecciones inflamatorias respecto a la cantidad efectiva del Compuesto para tratar pacientes que padecen, o que están en riesgo de padecer, un trastorno diferente, p.ej., cáncer o un trastorno metabólico.

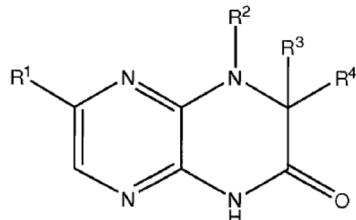
El término “paciente” incluye un animal, que incluye, aunque sin limitación, un animal tal como vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya, en una realización un mamífero, en otra realización un humano.

El término “cáncer” se refiere a cualquiera de una serie de neoplasmas malignos caracterizados por la proliferación de células que pueden invadir el tejido circundante y metastatizar a nuevas zonas del cuerpo. Los tumores tanto benignos como malignos se clasifican según el tipo de tejido en el que se producen. Por ejemplo, los fibromas son neoplasmas de tejido conectivo fibroso, y los melanomas son crecimientos anormales de células de pigmento (melanina). Los tumores malignos que proceden de tejido epitelial, p.ej., en piel, bronquios y estómago, se denominan carcinomas. Las malignidades de tejido glandular epitelial tal como las que se dan en la mama, la próstata y el colon, se conocen como adenocarcinomas. Los crecimientos malignos de tejido conectivo, p.ej., de músculo, cartílago, tejido linfático y hueso, se llaman sarcomas. Los linfomas y las leucemias son malignidades que se producen en los glóbulos blancos de la sangre. A través del proceso de metástasis, la migración de células tumorales a otras áreas del cuerpo establece neoplasmas en áreas distantes del sitio inicial de aparición. Los tejidos óseos son uno de los sitios más favorecidos para la metástasis de tumores malignos, produciéndose aproximadamente en el 30% de todos los casos de cáncer. Entre los tumores malignos, se sabe que los cánceres de pulmón, mama, próstata o similares son particularmente propensos a metastatizarse en los huesos.

En el contexto de neoplasmas, el cáncer, el crecimiento tumoral o el crecimiento de células tumorales, la inhibición se pueden determinar por la aparición retardada de tumores primarios o secundarios, el desarrollo ralentizado de tumores primarios o secundarios, la reducción en la aparición de tumores primarios o secundarios, la ralentización o la reducción de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, la detención de crecimiento tumoral y la regresión de tumores, entre otros. En el extremo, la inhibición completa se denomina en la presente memoria prevención o quimioprevención. En este contexto, el término “prevención” incluye prevenir el inicio de una neoplasia clínicamente evidente o prevenir el inicio de una etapa preclínicamente evidente de la neoplasia en individuos en riesgo. También se pretende abarcar con esta definición la prevención de la transformación en células malignas o la detención o reversión de la progresión de células premalignas en células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos que están en riesgo de desarrollar la neoplasia.

4.2 Compuestos de heteroarilo

En la presente memoria se describen compuestos que tengan la siguiente fórmula (I):



(I)

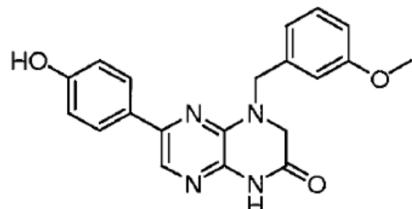
y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos, donde:

R¹ es un alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un heterociclico sustituido o sin sustituir, o un heterociclicolalquilo sustituido o sin sustituir;

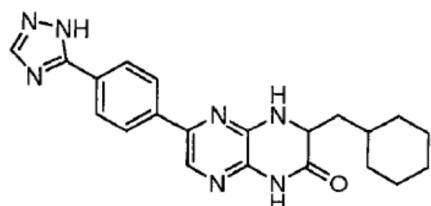
R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclico sustituido o sin sustituir, heterociclicolalquilo sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir;

R^3 y R^4 son cada uno de forma independiente H, alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclico sustituido o sin sustituir, heterociclicolalquilo sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, o R^3 y R^4 , junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterocidilo sustituido o sin sustituir;

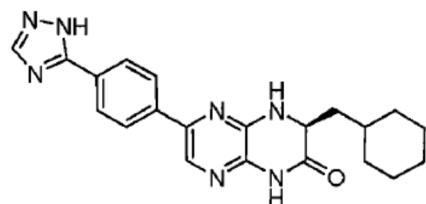
- 5 o R^2 y uno de R^3 y R^4 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclico sustituido o sin sustituir; siempre que el compuesto no sea los compuestos mostrados a continuación, a saber:



6-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



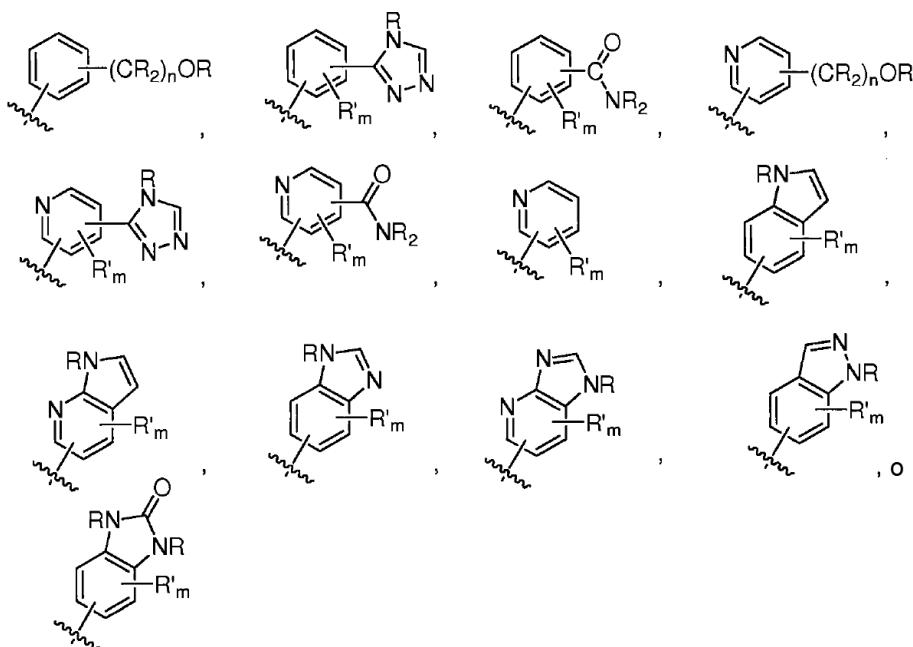
- 10 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; o,



(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

- 15 En los compuestos de fórmula (I), R^1 puede ser arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^1 puede ser también fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, todos ellos opcionalmente sustituidos. R^1 también puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo), heterociclico sustituido o sin sustituir (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o sin sustituir), halógeno (por ejemplo, flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo) y hidroxi. R^1 también puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, heterociclico sustituido o sin sustituir (por ejemplo, triazolilo sustituido o sin sustituir), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR y -NR₂, donde cada R es de forma independiente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir. R^1 también puede ser 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, y -NR₂, donde cada R es de forma independiente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir.
- 20
- 25

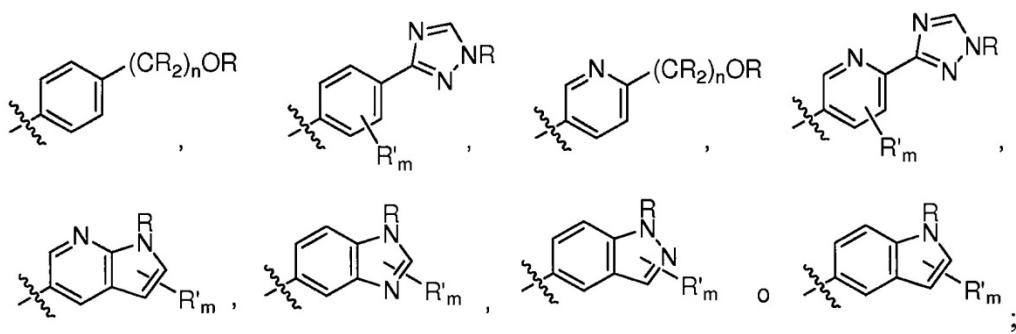
En compuestos de fórmula (I), R^1 puede ser



donde R es en cada aparición de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); R' es en cada aparición de forma independiente un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Los especialistas en la técnica entenderán que cualquiera de los sustituyentes R' pueden estar unidos a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos de los sistemas de anillos condensados. Los especialistas en la técnica también entenderán que el enlace que conecta R¹ (indicado por la línea ondulada de biseción) puede estar unido a cualquiera de los átomos de cualquiera de los anillos de los sistemas de anillos condensados.

5

En compuestos de fórmula (I), R¹ también puede ser



10

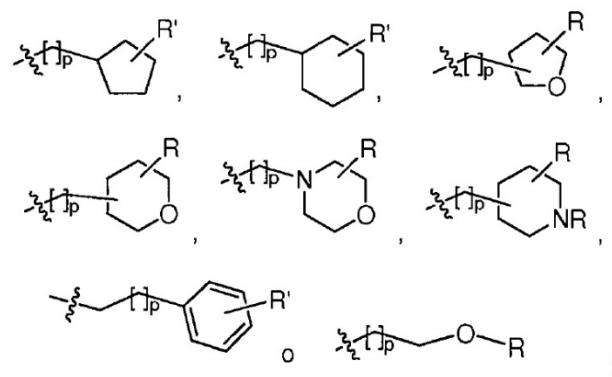
donde R es en cada ocasión de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir; R' es en cada ocasión de forma independiente un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, halógeno, ciano, -OR ó -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

15

En compuestos de fórmula (I), R² puede ser H, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclico sustituido o sin sustituir, alquil-C₁₋₄-heterociclico sustituido o sin sustituir, alquil-C₁₋₄-arilo sustituido o sin sustituir, o alquil-C₁₋₄-cicloalquilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, R² es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquil-C₁₋₄)-fenilo, (alquil-C₁₋₄)-ciclopropilo, (alquil-C₁₋₄)-ciclobutilo, (alquil-C₁₋₄)-ciclopentilo, (alquil-C₁₋₄)-ciclohexilo, (alquil-C₁₋₄)-pirrolidilo, (alquil-C₁₋₄)-piperidilo, (alquil-C₁₋₄)-piperazinilo, (alquil-C₁₋₄)-morpholinilo, (alquil-C₁₋₄)-tetrahidrofuranilo, ó (alquil-C₁₋₄)-tetrahidropiranilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

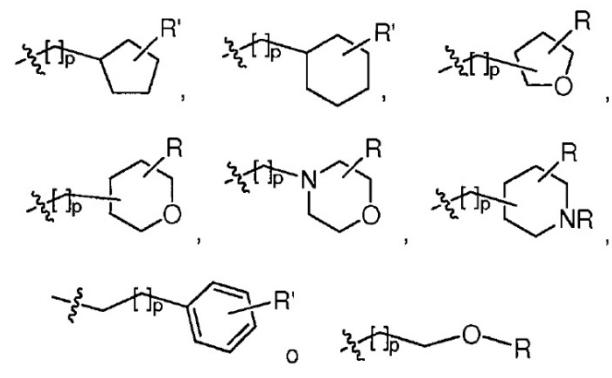
20

R² también puede ser H, alquilo C₁₋₄, (alquil-C₁₋₄)(OR),



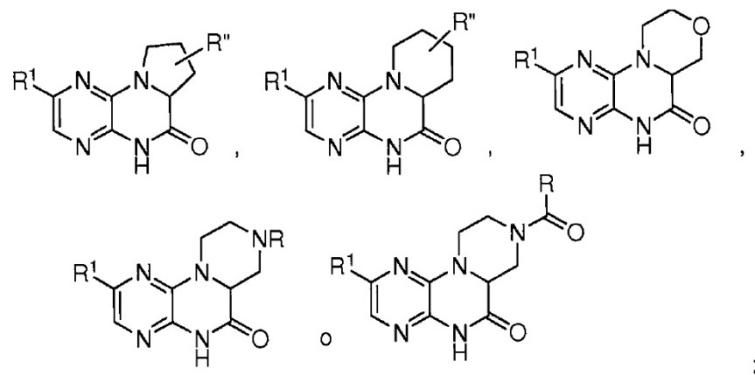
donde R es en cada ocasión de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); R' es en cada ocasión de forma independiente H, -OR, ciano, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

5 R² también puede ser H, alquilo C₁₋₄, (alquil-C₁₋₄)(OR),



donde R es en cada ocasión de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir; R' es en cada ocasión de forma independiente H, -OR, ciano, o un alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir; y p es 0-1.

10 En los compuestos de fórmula (I), R² y uno de R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un heterociclo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede ser



donde R es en cada ocasión de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir; R'' es H, OR, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir; y R¹ es tal como se ha definido en la presente memoria.

15 En los compuestos de fórmula (I), R³ y R⁴ pueden ser ambos H; o uno de R³ y R⁴ puede ser H y el otro puede ser diferente de H; o uno de R³ y R⁴ puede ser alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y el otro puede ser H; o ambos R³ y R⁴ pueden ser alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo).

En algunos de dichos compuestos descritos anteriormente, R¹ puede ser arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-

pirrolo[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente; o R¹ puede ser un fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclico sustituido o sin sustituir, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo y hidroxi; o R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en ciano, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclico sustituido o sin sustituir, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR, y -NR₂, donde cada R es de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir; o R¹ puede ser 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, y -NR₂, donde R es de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener un grupo R¹ fijado en la presente memoria y un grupo R² fijado en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (I) en una concentración de 10 μM pueden inhibir mTOR, DNA-PK o PI3K o una combinación de las mismas, en al menos aproximadamente un 50%. Los compuestos de fórmula (I) pueden mostrarse como inhibidores de las quinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo adecuado, tal como los descritos en los Ejemplos de la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser

6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

25 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

30 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

35 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

40 40 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

45 45 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-ethyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

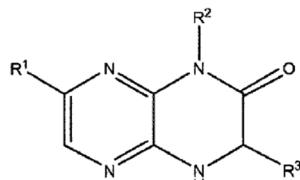
- 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 4-etil-6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 4-(2-metoxietil)-6-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5-(8-(2-metoxietil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
- 3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
- 3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzonitrilo;
- 15 5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
- 6-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(1H-indazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 4-til-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(1H-indol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(1H-indol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3,3-dimetil-6-(4-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-espiro[ciclopentane-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- 15 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-espiro[ciclobutane-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- 4-(ciclopropilmetyl)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- 20 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- (R)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(1H-indazol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
- 25 4-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-etyl-3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 (R)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- (S)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(2-metoxietil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 5-(8-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-6-metilpicolinonitrilo;
 6-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxiacetil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxietil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 20 4-(ciclopentilmetil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metil-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 4-(ciclopentilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-neopentil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-isobutil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-metil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(3aS,2R)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2R,3aR)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aR)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
- 35 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aS)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (R)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-metil-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 5 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperidino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenetil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(ciclohexilmethyl)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (R)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 (S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 9-[6-(1-hidroxi-isopropil)-3-piridil]-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 20 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(2-amino-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 25 6-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; 6
- 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (II):



(II)

y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, o tautómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, donde:

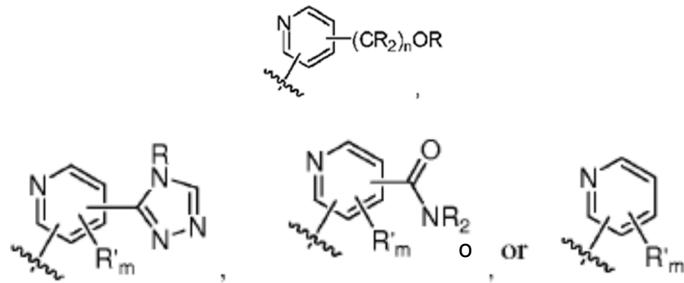
5 R^1 es piridilo sustituido; con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir; heterociclico sustituido o sin sustituir, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, $-OR$ y $-NR_2$, donde cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sin sustituir;

R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir; y

R^3 es H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir;

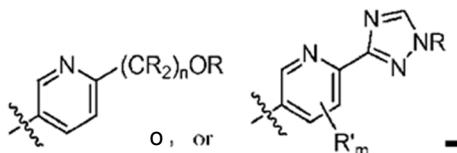
en donde el término "sustituido" significa sustitución con cualquiera de los sustituyentes indicados en las reivindicaciones o con halógeno; alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; ester; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazone; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno ($=O$); $B(OH)_2$, $O(alquil)aminocarbonilo$; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico de anillos fusionados o no fusionados; heterociclico, que puede ser monocíclico o policíclico de anillos fusionados o no fusionados; arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico de anillos fusionados o no fusionados; ariloxi; aralquinoxiloxi; heterocicloxiloxi; o heterocicloxilalcoxi.

En algunas realizaciones, R^1 es



20 donde R es en cada aparición de forma independiente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); R' es en cada aparición de forma independiente un alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir, halógeno (por ejemplo, fluoro), ciano, $-OR$ o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3. Los especialistas en la técnica entenderán que cualquiera de los sustituyentes R' pueden estar unidos a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos de los sistemas de anillos condensados.

25 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (II), R^1 es

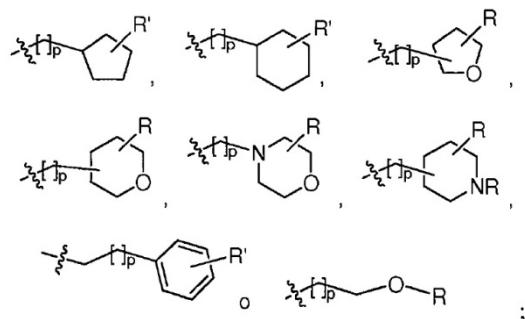


donde R es en cada ocasión de forma independiente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir; R' es en cada ocasión de forma independiente un alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir, halógeno, ciano, $-OR$ ó $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3.

30 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (II), R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, alquil- C_{1-4} -heterociclico sustituido o sin sustituir, alquil- C_{1-4} -arilo sustituido o sin sustituir, o alquil- C_{1-4} -cicloalquilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, R^2 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo,

isopentilo, ciclopentilo, (alquil-C₁₋₄)-fenilo, (alquil-C₁₋₄)-ciclopropilo, (alquil-C₁₋₄)-ciclobutilo, (alquil-C₁₋₄)-ciclopentilo, (alquil-C₁₋₄)-ciclohexilo, (alquil-C₁₋₄)-pirrolidilo, (alquil-C₁₋₄)-piperidilo, (alquil-C₁₋₄)-piperazinilo, (alquil-C₁₋₄)-morfolinilo, (alquil-C₁₋₄)-tetrahidrofuranilo, ó (alquil-C₁₋₄)-tetrahidropiranilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

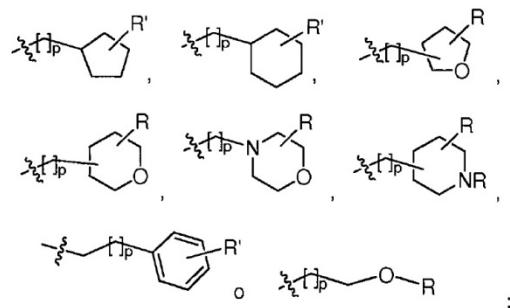
En otras realizaciones, R² es alquilo C₁₋₄, (alquil-C₁₋₄)(OR),



5

donde R es en cada ocasión de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); R' es en cada ocasión de forma independiente H, -OR, ciano, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

En otras realizaciones de compuestos de fórmula (II), R² es alquilo C₁₋₄, (alquil-C₁₋₄)(OR),



donde R es en cada ocasión de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir; R' es en cada ocasión de forma independiente H, -OR, ciano, o un alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir; y p es 0-1.

5 En otras realizaciones de compuestos de fórmula (II), R³ es H.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) pueden tener un grupo R¹ como el indicado en la presente memoria y un grupo R² como el indicado en la presente memoria.

10 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (II), el compuesto a una concentración de 10 μM inhibe mTOR, DNA-PK, PI3K, o una combinación de los mismos, en al menos un 50%. Los compuestos de fórmula (II) pueden mostrarse como inhibidores de las anteriores quinasas en cualquier sistema de ensayo adecuado, tal como los descritos en los Ejemplos de la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (II), el compuesto es

7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

15 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-ethyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

20 7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

1-isopropil-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

25 7-(6-metoxicipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-aminopiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

1-metil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

3-((7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;

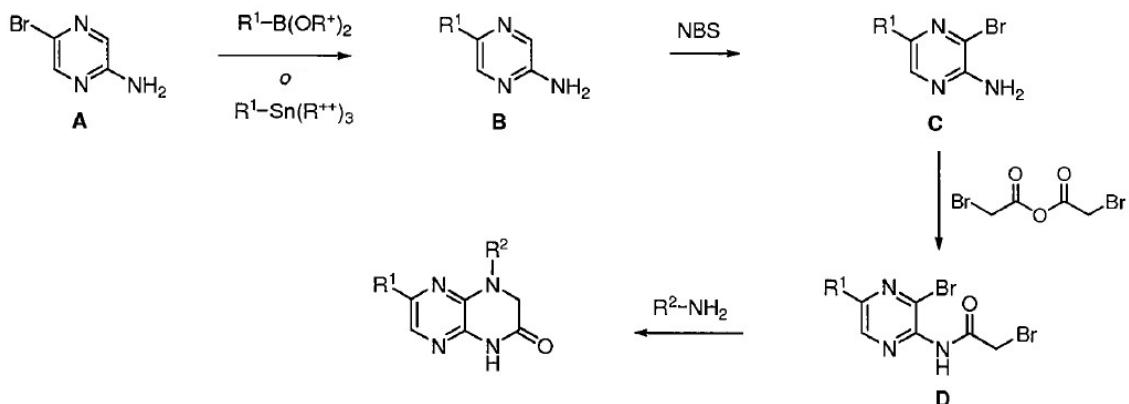
30 1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

3-((7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;

7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

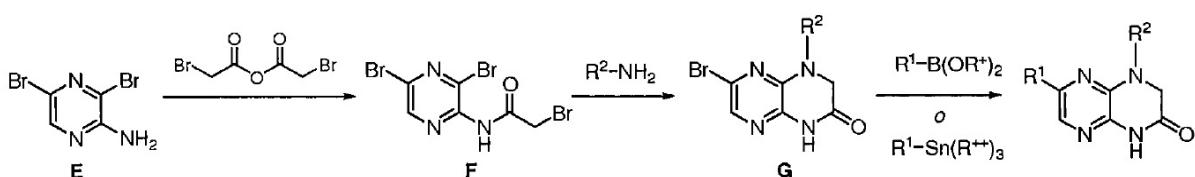
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-ethyl-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(2-metoxietil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(ciclopentilmetil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (S)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (R)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(1-hidroxipropan-2-il)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; ó
- 1-(2-hidroxietil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.
- Los ejemplos representativos de Compuestos de Heteroarilo de fórmula (I) y (II) son los presentados en la Tabla 1.
- 4.3 Métodos para preparar los compuestos de heteroarilo
- 30 Los Compuestos de Heteroarilo pueden ser preparados por los especialistas en la técnica empleando técnicas de síntesis orgánica convencional y materiales disponibles comercialmente. A modo de ejemplo, y no de limitación, un Compuesto de Heteroarilo puede prepararse como se indica en los Esquemas 1-9 mostrados a continuación, así como en los ejemplos incluidos en la Sección 5.1. Cabe destacar que el especialista en la técnica puede modificar los procedimientos establecidos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para obtener el producto deseado.



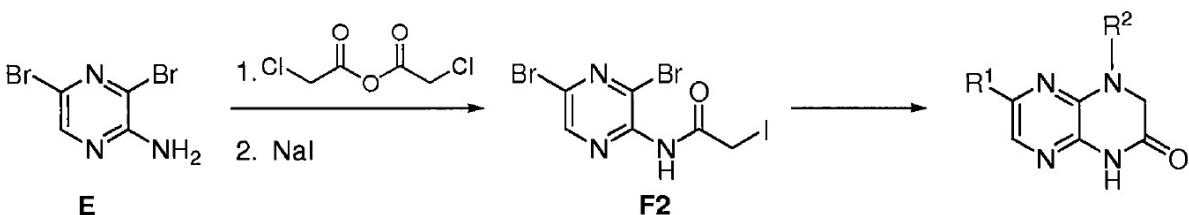
Esquema 1

La síntesis de los compuestos de fórmula (I) se muestra en el Esquema 1. Partiendo de la 5-bromopirazin-2-amina **A**, se puede introducir el grupo R¹ usando el ácido borónico o éster de borato apropiados (R⁺ es H, o junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos forman un boronato cíclico), un catalizador de paladio (tal como, por ejemplo, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano), un disolvente (tal como dimetilformamida) y una base (tal como carbonato sódico) a través de un acoplamiento de Suzuki, o alternativamente, con el estannato apropiado (R⁺⁺ es alquilo C₁₋₄), un catalizador de paladio (tal como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano) o paladio(dba)₂/tri-*o*-tolilfosfina) y un disolvente (tal como dimetilformamida con o sin la adición de una base tal como trietilamina) usando una metodología de acoplamiento de Stille. Las condiciones de reacción y los reactivos típicos para las reacciones de Suzuki y Stille se pueden encontrar en la presente memoria (véase también Rossi, et al., *Synthesis* 15: 2419-2440 (2004), Buchwald et al. *Accounts of Chemical Research*, 41: 1461-1473 (2008), Fu. *Accounts of Chemical Research*, 41: 1555-1564 (2008), y Echavarren et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43: 4704-4734 (2004) y las referencias incluidas en las mismas). La resultante R¹ amino pirazina **B** puede bromarse usando NBS u otras condiciones de bromación estándar para obtener el intermedio bromado **C**, que a continuación se hace reaccionar con anhídrido 2-bromoacético para dar lugar el intermedio acilado **D**. El sustituyente R² se introduce a través de adición de amina a **D** y posterior cierre de anillo, en presencia de una base aminada (tal como, por ejemplo, trietil amina) y calentando en un disolvente apropiado (tal como acetonitrilo) para producir los productos deseados.



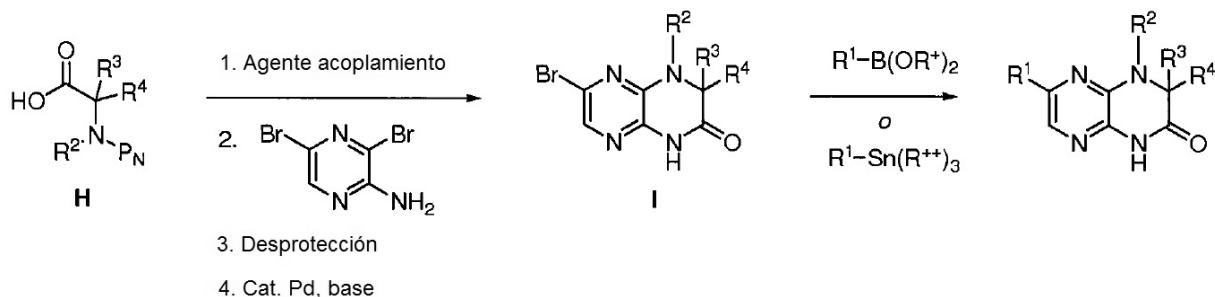
Esquema 2

Alternativamente, tal como se muestra en el Esquema 2, la 3,5-dibromopirazin-2-amina **E** es tratada con anhídrido 2-bromoacético como antes para proporcionar el intermedio **F**. Tal como se ha descrito antes, el sustituyente R² se introduce mediante adición de una amina a **F** y posterior cierre de anillo para producir el intermedio **G**. El grupo R¹ puede introducirse a continuación usando los métodos descritos anteriormente, a saber, mediante reacción con el ácido borónico o éster de borato apropiados, en presencia de un catalizador de paladio y una base a través de un acoplamiento de Suzuki, o alternativamente con el estannato apropiado, en presencia de un catalizador de paladio usando la metodología de acoplamiento de Stille como se ha descrito anteriormente, para producir los productos deseados.



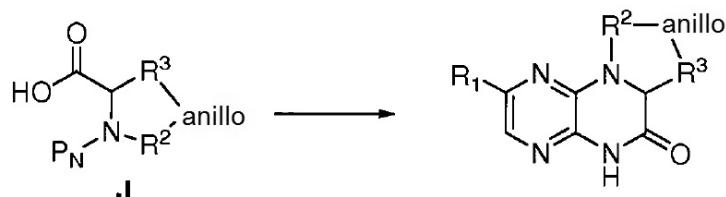
Esquema 3

En otra estrategia (Esquema 3), la 3,5-dibromopirazin-2-amina **E** es tratada con anhídrido 2-cloroacético seguido yoduro sódico para producir el intermedio yodado **F2**. El intermedio **F2** es convertido en los productos deseados siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 2 para **F**.



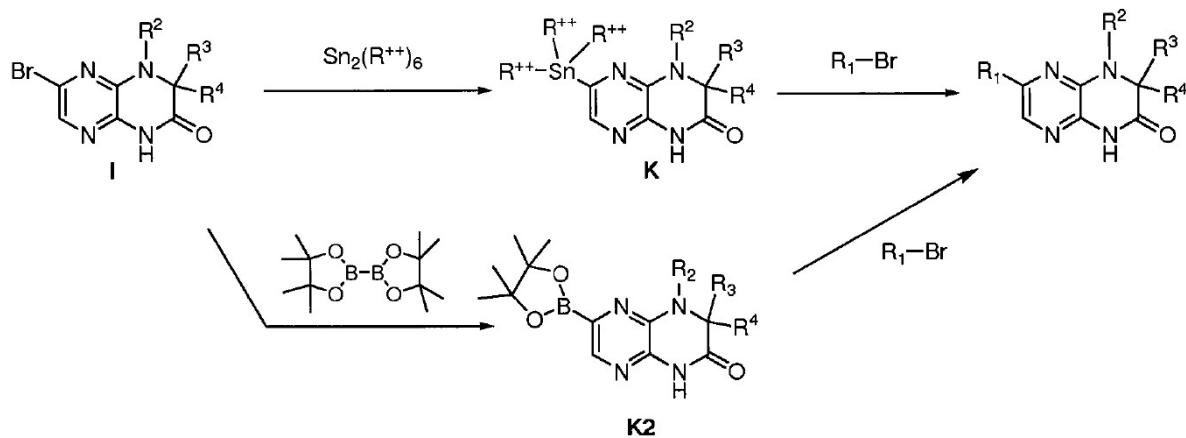
Esquema 4

- 5 Para producir análogos con sustitución alfa en el carbonilo (Esquema 4), se hace reaccionar el aminoácido amino-protectido sustituido apropiadamente **H** (P_N es un grupo amino protector, tal como Boc) con 3,5-dibromopirazin-2-amina en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol. Las condiciones de desprotección (por ejemplo, cuando P_N es Boc, la desprotección se logra, por ejemplo, mediante tratamiento con TFA o HCl), seguida de cierre de anillo catalizado por paladio (usando, por ejemplo, bicarbonato sódico, acetato de paladio (II) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) para producir el intermedio **I**. Como anteriormente, el grupo R^1 puede introducirse usando el ácido borónico o éster de borato apropiados, un catalizador de paladio, un disolvente y una base mediante un acoplamiento de Suzuki, o alternativamente con el estannato apropiado, un catalizador de paladio y un disolvente usando metodología de acoplamiento de Stille (descrita anteriormente) para obtener los productos deseados. Este método también puede usarse para producir análogos en los que R^2 es hidrógeno.
- 10 15 Adicionalmente, esta ruta puede usarse para producir compuestos en los que R^3 y R^4 , junto con el átomo al que están unidos ambos, forman un anillo espiro-cíclico, mediante el uso de aminoácidos de partida apropiados.



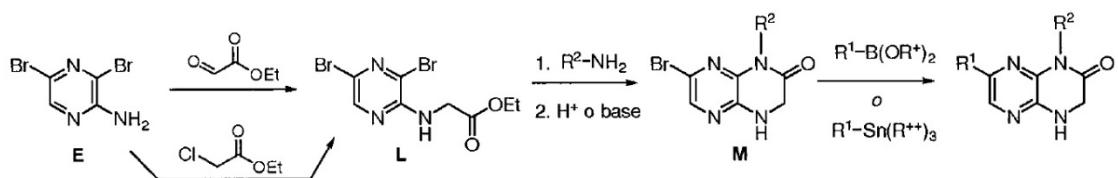
Esquema 5

- 20 Los análogos en los que R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (ver Esquema 5) pueden obtenerse de forma similar al procedimiento químico mostrado en el Esquema 4, partiendo del aminoácido cíclico **J** apropiado.



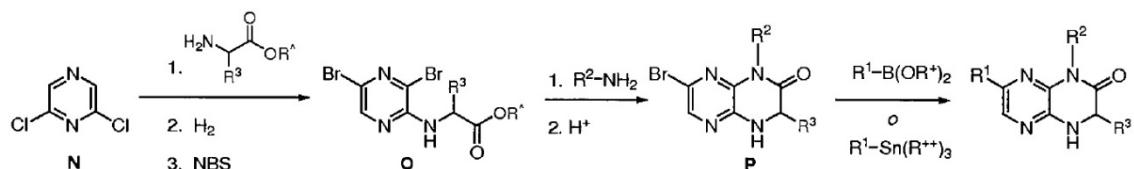
Esquema 6

Para obtener los productos deseados, se puede invertir la reactividad de las parejas de acoplamiento. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 6, el intermedio **I** se puede convertir en el correspondiente estannato **K**, mediante reacción con, por ejemplo, hexametilditín (R⁺⁺ es metilo) en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio) y el grupo R¹ puede introducirse usando el halógeno apropiado (tal como bromuro), y un disolvente usando la metodología de acoplamiento de Stille como se ha descrito anteriormente para producir los productos deseados. Alternativamente, el intermedio **I** se puede convertir en el correspondiente éster de boronato **K2**, por reacción con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador de paladio (tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano) y una base (tal como acetato de potasio) en un disolvente tal como dioxano. El grupo R¹ puede introducirse usando el halógeno apropiado (tal como bromuro), un catalizador de paladio y un disolvente usando la metodología de acoplamiento de Suzuki tal como se ha descrito anteriormente, para producir los productos deseados.



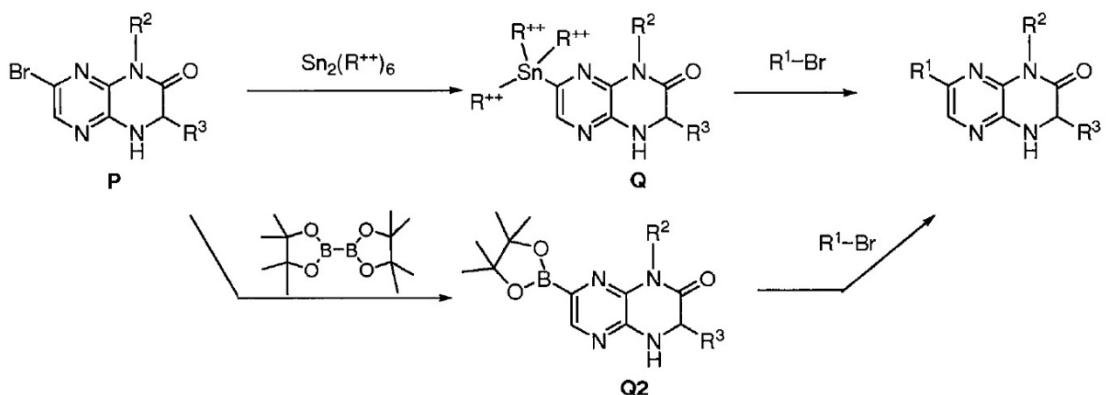
Esquema 7

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse tal como se muestra en el Esquema 7. La aminación reductiva de la 3,5-dibromopirazin-2-amina **E** con 2-oxoacetato de etilo (en presencia, por ejemplo, de borohidruro sódico como agente reductor) da lugar al intermedio **L**. Alternativamente, la 3,5-dibromopirazin-2-amina **E** puede convertirse en el intermedio **L** por reacción con 2-cloroacetato de etilo en condiciones básicas (usando, por ejemplo, Cs₂CO₃). El sustituyente R² se introduce mediante adición de amina a **L**, en presencia de una base aminada, tal como diisopropiletilamina, y calentando en un disolvente apropiado (tal como DMSO) y con el posterior cierre de anillo catalizado por ácido (usando, por ejemplo, ácido acético) para producir el intermedio **M**. Alternativamente, el cierre de anillo del producto de adición de amina **L** se puede realizar en condiciones de catálisis básica, tal como mediante tratamiento con t-butóxido de potasio en un disolvente apropiado. Como se ha indicado antes, el grupo R¹ se puede introducir usando el ácido borónico o éster de borato apropiados, un catalizador de paladio apropiado, un disolvente apropiado y una base apropiada mediante un acoplamiento de Suzuki, o alternativamente con el estannato apropiado, un catalizador de paladio apropiado y un disolvente apropiado usando la metodología de acoplamiento de Stille (descrita anteriormente) para producir los productos deseados.



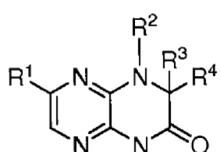
Esquema 8

Una estrategia alternativa (Esquema 8) comienza con la reacción de 2,6-dicloropirazina **N** con el éster aminado apropiado (R³ es alquilo C₁₋₃), seguido de una deshalogenación reductiva con hidrógeno y un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio, una base tal como carbonato potásico, en un disolvente tal como etanol, y la posterior bromación mediante reacción con un agente de bromación tal como NBS para producir el intermedio **O**. Como se ha indicado anteriormente, el sustituyente R² se introduce mediante adición de amina a **O** y posterior cierre de anillo catalizado por ácido para producir el intermedio **P**. El grupo R¹ puede introducirse usando el ácido borónico o el éster de borato apropiados, un catalizador de paladio apropiado, un disolvente apropiado y una base apropiada mediante un acoplamiento de Suzuki, o alternativamente con el estannato apropiado, un catalizador de paladio apropiado y un disolvente apropiado usando la metodología de acoplamiento de Stille para producir los productos deseados (descrita anteriormente). Esta ruta también permite la síntesis de análogos con sustitución alfa de R³ en el grupo carbonilo.



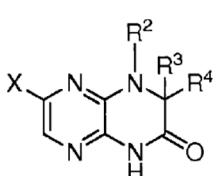
Esquema 9

- Como se ha indicado antes, para obtener los productos deseados, se puede revertir la reactividad de las parejas de acoplamiento (Esquema 9). Por ejemplo, el intermedio **P** se puede convertir en el correspondiente estannato **Q**, y el grupo R^1 puede introducirse usando el halógeno apropiado, un catalizador de paladio apropiado y un disolvente apropiado usando la metodología de acoplamiento de Stille tal como se ha descrito anteriormente para producir los productos deseados. Alternativamente, el intermedio **P** se puede convertir en el éster de boronato correspondiente **Q2**, y el grupo R^1 se puede introducir usando el halógeno apropiado, un catalizador de paladio apropiado y un disolvente apropiado usando la metodología de acoplamiento de Suzuki como se ha descrito anteriormente para producir los productos deseados.
- 5 En la presente memoria se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula (I),



(I)

método que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (III)



(III)

- 15 con $R^1\text{-}Y$ en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, donde dicho contacto se produce en las condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define en la presente memoria, y

- a) si X es un halógeno (por ejemplo, Br, Cl ó I) entonces Y es $B(OR^+)_2$ ó $Sn(R^{++})_3$; o
b) si Y es un halógeno (por ejemplo, Br, Cl ó I) entonces X es $B(OR^+)_2$ ó $Sn(R^{++})_3$;

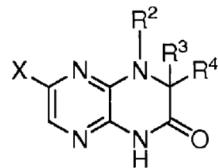
- 20 donde cada R^+ es de forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-3} sustituido o sin sustituir, o cada R^+ , junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forman un boronato cíclico; y R^{++} es un alquilo C_{1-4} .

Típicamente, el disolvente es dimetilformamida, isopropanol, dioxano, tolueno, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de isopropilo, dimetil sulfóxido, acetona, metanol, metil t-butil éter o una combinación de los mismos, en presencia o no de agua, y el catalizador de paladio es dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) dicloro-metano, paladio(dba)₂/tri-o-tolilfosfina, dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio, diclorobis(p-dimetilamino fenildi-t-butilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), o acetato de paladio (II)/4,5-

25

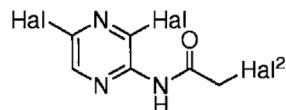
5 bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Cuando X ó Y son un halógeno, el halógeno puede ser Br. Cuando X ó Y son B(OR⁺)₂, el contacto se puede producir en presencia de una base tal como carbonato sódico, trietil amina, diisopropiletil amina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato potásico, fosfato potásico o hidróxido sódico. El B(OR⁺)₂ puede ser B(OH)₂ ó B(-OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O-). Cuando X ó Y son Sn(R⁺⁺)₃ el contacto se puede producir en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato sódico, diisopropiletil amina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato potásico, fosfato potásico o hidróxido sódico. R⁺⁺ puede ser metilo o n-butilo.

También se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula (III),



(III)

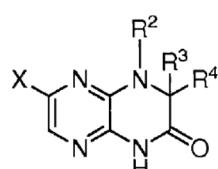
método que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

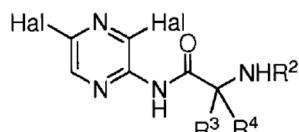
10 con R²-NH₂ en un disolvente, tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, donde dicho contacto se produce en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (III), donde R² es tal como se ha definido en la presente memoria, R³ y R⁴ son H, X es un halógeno tal como Br, Hal es un halógeno tal como Br y Hal² es Br ó I.

15 También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (III),



(III)

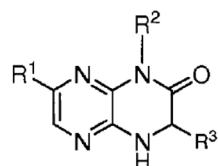
método que comprende ciclar un compuesto de fórmula (V)



(V)

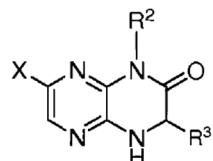
20 en un disolvente, tal como acetonitrilo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II), un ligando, tal como 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y una base, tal como bicarbonato sódico, donde dicha ciclación se produce en condiciones adecuadas para producir un compuesto de fórmula (III), donde R² es tal como se define en la presente memoria, R³ y R⁴ son tal como se describen en la presente memoria, X es un halógeno tal como Br, y Hal es un halógeno tal como Br.

También se describen métodos de preparación de un compuesto de fórmula (II),



(II)

método que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

con R¹-Y en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, donde dicho contacto se produce en las 5 condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), donde R¹, R² y R³ son como se define en la presente memoria, y

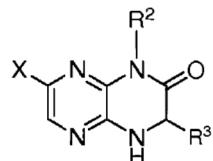
a) si X es un halógeno (por ejemplo, Br, Cl ó I) entonces Y es B(OR⁺)₂ ó Sn(R⁺⁺)₃; o

b) si Y es un halógeno (por ejemplo, Br, Cl ó I) entonces X es B(OR⁺)₂ ó Sn(R⁺⁺)₃;

10 donde cada R⁺ es de forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ sustituido o sin sustituir, o cada R⁺, junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forman un boronato cíclico; y R⁺⁺ es un alquilo C₁₋₄.

Típicamente, el disolvente es dimetilformamida, isopropanol, dioxano, tolueno, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, 15 acetonitrilo, acetato de isopropilo, dimetil sulfóxido, acetona, metanol, metil t-butil éter o una combinación de los mismos, en presencia o no de agua, y el catalizador de paladio es dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) dicloro-metano, paladio(dba)₂/tri-o-tolilfosfina, dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio, diclorobis(p-dimethylamino fenildi-t-butilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), o acetato de paladio (II)/4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Cuando X ó Y son un halógeno, el halógeno puede ser Br. Cuando X ó Y son B(OR⁺)₂, el contacto se puede producir en presencia de una base tal como carbonato sódico, trietil amina, diisopropiletil amina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato potásico, fosfato potásico o hidróxido sódico. El B(OR⁺)₂ puede ser B(OH)₂ ó B(-OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O-). Cuando X ó Y son Sn(R⁺⁺)₃ el contacto se puede producir 20 en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato sódico, diisopropiletil amina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato potásico, fosfato potásico o hidróxido sódico. R⁺⁺ puede ser metilo o n-butilo.

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (VI),



(VI)

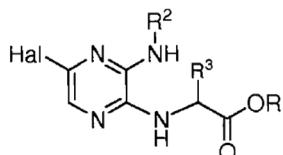
método que comprende ciclar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

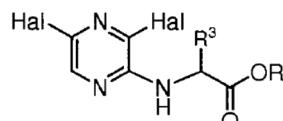
en presencia de una base, tal como butóxido potásico, o de un ácido, tal como ácido acético, TFA, HCl o ácido fosfórico, donde dicha ciclación se produce en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (VI), donde R^2 y R^3 son tal como se ha definido en la presente memoria, Hal es un halógeno tal como Br, y R es H o alquilo C_{1-4} . Típicamente, la ciclación se lleva a cabo en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol o agua.

- 5 También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (VII),



(VII)

método que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

- 10 con R^2-NH_2 en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, donde dicho contacto se produce en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (VII), donde R^2 y R^3 son tal como se ha definido en la presente memoria, y Hal es un halógeno tal como Br.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los Compuestos de Heteroarilo pueden formarse mediante técnicas convencionales y conocidas, tal como haciendo reaccionar un Compuesto de Heteroarilo con un ácido adecuado tal como se ha descrito antes. Dichas sales típicamente se forman con rendimiento elevado a temperaturas moderadas, y a menudo se preparan simplemente aislando el compuesto de un lavado con ácido adecuado en la etapa final de la síntesis. El ácido formador de la sal puede disolverse en un disolvente orgánico apropiado, o en un disolvente orgánico acuoso, tal como un alanol, cetona o éster. Por otro lado, si se desea obtener el Compuesto de Heteroarilo en la forma de base libre, se puede aislar a partir de una etapa de lavado básico final, siguiendo técnicas conocidas. Por ejemplo, una técnica típica para preparar una sal de hidrocloruro es disolver la base libre en un disolvente adecuado, y secar intensamente la disolución, tal como con tamices moleculares, antes de burbujejar gas cloruro de hidrógeno a su través.

4.4 Métodos de uso

25 Los Compuestos de Heteroarilo descritos en la presente memoria tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar o prevenir enfermedades en animales o humanos. Adicionalmente, los Compuestos de Heteroarilo descritos en la presente memoria son activos contra quinasas (p.ej., proteína quinasas), que incluyen las implicadas en cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad y afecciones cardiovasculares. Sin pretender establecer una teoría, se cree que los Compuestos de Heteroarilo son efectivos para tratar y prevenir dichas enfermedades y afecciones debido a su capacidad para modular (p.ej., inhibir) las quinasas que están implicadas en la etiología de dichas enfermedades y afecciones. Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método para tratamiento o prevención de las enfermedades indicadas a continuación. Los métodos pueden comprender la administración de una cantidad efectiva de uno o más Compuestos de Heteroarilo de la invención a un paciente que lo necesite. Los métodos pueden comprender adicionalmente la administración de un segundo agente activo, tal como se describe en la presente memoria.

30 Las afecciones inmunológicas representativas en las que los Compuestos de Heteroarilo de la invención son útiles para tratarlas o prevenirlas incluyen, aunque sin limitación, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, enfermedad de Graves, encefalomielitis, diabetes de tipo II, dermatomiositis y rechazo de trasplante (p.ej., en el tratamiento de receptores de trasplante de, p.ej., corazón, pulmón, combinación corazón-pulmón, hígado, riñón, páncreas, piel y córnea; o de enfermedad de injerto contra huésped, tal como después de un trasplante de médula ósea).

Las afecciones inflamatorias representativas en las que los Compuestos de Heteroarilo de la invención son útiles para tratarlas o prevenirlas incluyen, aunque sin limitación, soriasis, asma y rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa y obesidad.

- 5 Las enfermedades cardiovasculares representativas en las que los Compuestos de Heteroarilo de la invención son útiles para tratarlas o prevenirlas incluyen, aunque sin limitación, restenosis, Síndrome de Wolf-Parkinson-White, apoplejía, infarto de miocardio o daño isquémico de corazón, pulmón, riñón, hígado, páncreas, vejiga o cerebro.
- 10 Las enfermedades neurodegenerativas representativas en las que los Compuestos de Heteroarilo de la invención son útiles para tratarlas o prevenirlas incluyen, aunque sin limitación, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencias provocadas por mutaciones de tau, ataxia espinocerebelar de tipo 3, enfermedad de neurona motora provocada por mutaciones de SOD1, lipofuscinosis neuronal ceroidea/enfermedad de Batten (cuota neurodegenerativa pediátrica) y encefalitis asociada al VIH.
- 15 Las enfermedades representativas relacionadas con la edad en las que los Compuestos de Heteroarilo de la invención son útiles para tratarlas o prevenirlas incluyen, aunque sin limitación, cáncer, obesidad, diabetes mellitus tipo II, enfermedad autoinmune, enfermedades cardiovasculares y degeneración neuronal.
- 20 La invención también proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método para tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos fibróticos tales como escleroderma, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis quística, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.
- 25 Los cánceres representativos en los que los Compuestos de Heteroarilo de la invención son útiles para tratarlos o prevenirlas incluyen, aunque sin limitación, cánceres de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroide, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, y cerebro o sistema nervioso central. Los Compuestos de Heteroarilo de la invención también son útiles para tratar o prevenir tumores sólidos y tumores transportados por la sangre.
- 30 35 40 45 50 55 Las cánceres particulares dentro del alcance de la invención incluyen los asociados a las rutas que implican quinasas mTOR, PI3K o Akt, y sus mutantes o isoformas. Otros cánceres dentro del alcance de la invención incluyen los asociados a las rutas de las siguientes quinasas: PI3K α , PI3K β , PI3K δ , KDR, GSK3 α , GSK3 β , ATM, ATX, ATR, cFMS y/o DNA-PK, y sus mutantes o isoformas. En algunas realizaciones, los cánceres asociados a las rutas mTOR/PI3K/Akt incluyen tumores sólidos y tumores transportados por la sangre, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de célula del manto, linfoma de células B grandes difusas, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrial, ovario, gástrico, cervical y de próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; y sarcomas.
- La invención también se refiere a un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método para tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno asociado a la activación de la señalización de mTOR, que incluye, aunque sin limitación, síndromes tumorales que resultan directa o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (Fosfatasa y homólogo de tensina eliminado en el cromosoma 10), TSC1 (Esclerosis tuberosa 1), TSC2 (Esclerosis tuberosa 2), NF1 (Neurofibromina 1), AMPK (Proteína quinasa STK11 dependiente de AMP, serina/treonina quinasa 11), LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina-1). Sin pretender establecer una teoría, se cree que los defectos genéticos asociados a dichas proteínas dan como resultado una hiperactivación del mecanismo de mTOR/PI3K/Akt. Algunas enfermedades particulares que son tratables o prevenibles mediante la inhibición del mecanismo de mTOR/PI3K/Akt incluyen, aunque sin limitación, la enfermedad de Cowden, el síndrome de Cowden, el síndrome de tipo Cowden, el síndrome de Bannayan-Zonana, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, La enfermedad de Lhermitte-Duclos, el carcinoma endometrial, el complejo de esclerosis tuberosa, la linfangioleiomiomatosis, la neurofibromatosis 1, el síndrome de Peutz-Jeghers, el carcinoma de célula renal, la enfermedad de von Hippel-Lindau, el síndrome de Proteo y la enfermedad de riñón poliquístico.
- La invención también proporciona un compuesto o composición farmacéutica de la invención para el uso en un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado a la señalización de mTOR, PI3K, Akt y/o DNA-PK. Las enfermedades particulares que son tratables o prevenibles mediante la inhibición de la señalización de mTOR, PI3K, Akt y/o DNA-PK, incluyen, aunque sin limitación, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota; asma; bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; aterosclerosis; restenosis tras angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto de miocardio; apoplejía; daños isquémicos de corazón, pulmón, gota, riñón, hígado, páncreas, vejiga y cerebro; rechazo de trasplante de órgano agudo o crónico; conservación del órgano para trasplante; fallo orgánico o pérdida de un miembro (p.ej., que incluye, aunque sin limitación, la resultante de una lesión de isquemia-reperfusión, un trauma, una lesión corporal bruta, un accidente de coche, una lesión por aplastamiento o un fallo de trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque por endotoxina; fallo orgánico múltiple; soriasis; quemaduras por exposición a

fuego, productos químicos o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas a cirugía o lesiones traumáticas (p.ej., accidente de tráfico, herida de arma de fuego o aplastamiento de miembro); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o vírica; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas (que incluyen retinitis pigmentosa),

5 tumores sólidos y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cérvix, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovarios o útero.

También se proporcionan en la presente memoria métodos para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención, donde la quinasa es mTOR, DNA-PK ó PI3K o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la célula está en un paciente.

La invención también proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método para tratamiento o prevención de una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de un mecanismo de quinasa, por ejemplo, el mecanismo mTOR/PI3K/Akt y/o el DNA-PK, donde el método puede comprender administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención. En algunas realizaciones, las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición del mecanismo mTOR/PI3K/Akt incluyen tumores sólidos y tumores transportados por la sangre, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de célula de manto, linfoma de célula B grande difuso, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, de pulmón, endometrial, de ovario, gástrico, cervical y de próstata; glioblastoma; carcinoma renal; 20 carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; sarcomas; síndromes tumorales que resultan directa o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (fosfatasa y homólogo de tensina eliminados en el cromosoma 10), TSC1 (esclerosis tuberosa 1), TSC2 (esclerosis tuberosa 2), NF1 (neurofibromina 1), AMPK (proteína quinasa dependiente de AMP STK11, serina/treonina quinasa 11), y LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina-1); enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome de tipo Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma endometrial, complejo de esclerosis tuberosa, linfangioleiomatosis, neurofibromatosis 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma de célula renal, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus y enfermedad de riñón poliquístico; artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota; asma; bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome de intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; aterosclerosis; restenosis tras angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto de miocardio; apoplejía; daños isquémicos en el corazón, pulmón, tripa, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplante orgánico agudo o crónico; preservación de órganos para trasplante; fallo orgánico o pérdida de un miembro (p.ej., que incluye, 30 aunque sin limitación, la resultante de una lesión de isquemia-reperfusión, trauma, lesión corporal bruta, accidente de tráfico, lesión por aplastamiento o fallo de trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque de endotoxina; fallo orgánico múltiple; soriasis; quemadura por exposición a fuego, productos químicos o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas a cirugía o lesiones traumáticas (p.ej., accidente de tráfico, herida de arma de fuego o aplastamiento de miembro); epilepsia; enfermedad de 35 Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o vírica; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas, que incluyen retinitis pigmentosa, tumores sólidos y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cérvix, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovarios o útero.

Más particularmente, los cánceres y trastornos relacionados que pueden ser tratados o prevenidos por un compuesto o una composición farmacéutica de la invención incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: 45 leucemias tales como, aunque sin limitación, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tales como leucemias mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico (o un síntoma de las mismas, tal como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractoria (RA), RA con sideroblastos anillados (RARS), RA con blastos en exceso (RAEB), 50 RAEB en transformación (RAEB-T), preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemias crónicas tales como, aunque sin limitación, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de célula pilosa; policitemia vera; linfomas tales como, aunque sin limitación, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin; mielomas múltiples tales como, aunque sin limitación, mieloma múltiple asintomático, mieloma no secretor, mieloma osteoclerótico, leucemia de célula de plasma, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenström; gammopatía monoclonal de significancia no determinada; gammopatía monoclonal benigna; enfermedad de cadena pesada; sarcomas de tejido óseo y conectivo tales como, aunque sin limitación, sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de célula gigante maligna, fibrosarcoma de hueso, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de tejidos blandos, 55 angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomirosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma sinovial; tumores cerebrales tales como, aunque sin limitación, glioma, astrocitoma, glioma de tallo cerebral, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craniofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, 60 linfoma cerebral primario; cáncer de mama, que incluye, aunque sin limitación, adenocarcinoma, carcinoma lobular

(célula pequeña), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer adrenal tal como, aunque sin limitación, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; cáncer de tiroides tal como, aunque sin limitación, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer pancreático tal como, aunque sin limitación, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina, y tumor de célula de islote o carcinoide; cánceres pituitarios tales como, aunque sin limitación, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalía, y diabetes insípida; cánceres oculares tales como, aunque sin limitación, melanoma ocular tal como melanoma del iris, melanoma coroidal y melanoma de cuerpos ciliares, y retinoblastoma; cánceres vaginales tales como carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, y melanoma; cáncer vulvar tal como carcinoma de célula escamosa, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de célula basal, sarcoma, y enfermedad de Paget; cánceres cervicales tales como, aunque sin limitación, carcinoma de célula escamosa, y adenocarcinoma; cánceres uterinos tales como, aunque sin limitación, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; cánceres de ovario tales como, aunque sin limitación, carcinoma epitelial de ovario, tumor de frontera, tumor de célula germinal, y tumor estromal; cánceres de esófago tales como, aunque sin limitación, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso, y carcinoma de células en grano de avena (células pequeñas); cánceres de estómago tales como, aunque sin limitación, adenocarcinoma, linfoma maligno fungoide (polipoide), ulcerante, de expansión superficial, de expansión difusa, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; cánceres de colon; cánceres rectales; cánceres hepáticos tales como, aunque sin limitación, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, cánceres de vesícula biliar tales como adenocarcinoma; colangiocarcinomas tales como, aunque sin limitación, papilar, nodular y difuso; cánceres de pulmón tales como cáncer de pulmón de célula no pequeña, carcinoma de célula escamosa (carcinaoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de célula grande y cáncer de pulmón de célula pequeña; cánceres testiculares tales como, aunque sin limitación, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrional, teratoma carcinoma, coriocarcinoma (tumor de saco vitelino), cánceres de próstata tales como, aunque sin limitación, adenocarcinoma, leiomiosarcoma y rhabdomiosarcoma; cánceres de pene; cánceres orales tales como, aunque sin limitación, carcinoma de célula escamosa; cánceres basales; cánceres de glándula salival tales como, aunque sin limitación, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide, y carcinoma adenocístico; cánceres de faringe tales como, aunque sin limitación, cáncer de célula escamosa, y verrugoso; cánceres de piel tales como, aunque sin limitación, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa y melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno, melanoma lentiginoso acral; cánceres de riñón tales como, aunque sin limitación, cáncer de célula renal, adenocarcinoma, hipernefroma, fibrosarcoma, cáncer de célula transicional (de pelvis renal y/o útero); tumor de Wilms; cánceres de vejiga tales como, aunque sin limitación, carcinoma de célula transicional, cáncer de célula escamosa, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Adicionalmente, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangio-endoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (para una revisión de dichos trastornos, véase Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2^a ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., Estados Unidos de América).

La invención también proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método de tratamiento o prevención de una serie de cánceres u otras enfermedades proliferativas anormales, que incluyen (aunque sin limitación) las siguientes: carcinoma, que incluye el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroide y piel; que incluye carcinoma de célula escamosa; tumores hematopoiéticos de linaje linfoideo, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Berkett; tumores hematopoiéticos de linaje mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, glioma y schwannomas; tumores sólidos y tumores transportados por la sangre; tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma, rhabdomiosarcoma y osteosarcoma; y otros tumores, que incluyen melanoma, xenoderma pigmentoso, queratoactantoma, seminoma, cáncer folicular tiroideo y teratocarcinoma. También se contempla que los cánceres provocados por aberraciones en la apoptosis podrían ser tratados mediante los métodos y composiciones descritos en la presente memoria. Dichos cánceres pueden incluir, aunque sin limitación, linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones p53, tumores de mama, próstata y ovario dependientes de hormona, y lesiones precancerosas tales como poliposis adenomatosa familiar, síndrome de poliposis juvenil, síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD), y síndromes mielodisplásicos. En realizaciones específicas, la malignidad o los cambios dispróliferativos (tales como metaplasias y displasias), o los trastornos hiperproliferativos, son tratados o prevenidos en el ovario, la vejiga, la mama, el colon, el pulmón, la piel, el páncreas, el riñón o el útero. En otras realizaciones específicas se trata o previene el sarcoma, el melanoma o la leucemia.

La invención también proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método de tratamiento, prevención o manejo de varios tipos de linfomas (es decir, un grupo heterogéneo de neoplasias que aparecen en los sistemas reticuloendotelial y linfático), tal como el linfoma no de Hodgkin (NHL) (es decir, una proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, que incluye nodos

linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal). Los NHLs en los que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, aunque sin limitación, linfoma de célula de manto, MCL, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, ILL, linfoma linfocítico difuso poco diferenciado, PDL, linfoma centrocítico, linfoma de célula rota pequeña difusa, DSCCL, linfoma folicular y cualquier tipo de los linfomas de célula de manto que pueden observarse con microscopio (nodular, difuso, blástico y linfoma de zona de manto).

La invención también proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método de tratamiento de una enfermedad maligna (p.ej., pacientes que padecen leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico (“preleucemia”), síndrome de monosomía 7, linfoma no de Hodgkin, neuroblastoma, tumores cerebrales, mieloma múltiple, tumores de célula germinal testicular, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, melanoma, glioma, sarcoma u otros tumores sólidos), así como los que necesiten tratamiento de una enfermedad no maligna (p.ej., pacientes que padecen trastornos hematológicos, inmunodeficiencias congénitas, mucopolisacaridosis, lipidosis, osteoporosis, histiocitosis de célula de Langerhan, síndrome de Lesch-Nyhan o enfermedades de almacenamiento de glucógeno).

La invención también proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método de tratamiento de trastornos mieloproliferativos o síndromes mielodisplásicos, donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención o una composición del mismo. En determinadas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es policitemia rubra vera; trombocitemia primaria; leucemia mielógena crónica; leucemia granulocítica aguda o crónica; leucemia mielomonocítica aguda o crónica; mielofibro-eritroleucemia; o metaplasia mieloide angiogénica.

La invención también proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método de tratamiento de cáncer o de tumores resistentes a otros inhibidores de quinasa tales como tratamiento con imatinib mesilato (STI-571 ó GleevecTM), donde el método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención o de una composición del mismo.

En una realización particular, el método es para el tratamiento de leucemias, que incluyen, aunque sin limitación, tumor estromal gastrointestinal (GIST), leucemia linfocítica aguda o leucemia mielocítica crónica resistente a tratamiento con imatinib mesilato (STI-571 ó GleevecTM), donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención o de una composición del mismo.

La invención también proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método de tratamiento o prevención de leucemia (es decir, neoplasmas malignos de los tejidos constituyentes de la sangre) que incluye, aunque sin limitación, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser de recaída, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término “de recaída” se refiere a una situación en la que los pacientes que han mostrado una remisión de la leucemia tras la terapia sufren un retorno de células de leucemia a la médula y un descenso de las células sanguíneas normales. El término “refractario o resistente” se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso tras un tratamiento intensivo, presentan células de leucemia residuales en su médula.

Los diversos tipos de cánceres se describen en la publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. nº 2004/0029832, publicada el 12 de febrero de 2004 (véase la Sección 2.2. *Types of Cancers*). Los cánceres específicos incluyen, aunque sin limitación, leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda; malignidades avanzadas, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, multiformas de glioblastoma, glioblastoma, glioma de tallo cerebral, tumor cerebral maligno de pronóstico malo, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C & D, carcinoma colorrectal no reseccable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de carotipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T, linfoma de células B cutáneas, linfoma de células B grandes difusas, linfoma folicular de grado bajo, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligna, carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomirosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejido blando reseccionado de alto riesgo, carcinoma hepatocelular no reseccable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma ardiente, mieloma indolente, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de estadio IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular y leiomioma. En una realización, el cáncer es primario o metastásico. En otra realización, el cáncer es de recaída, refractario o resistente a quimioterapia o radiación; en particular, refractario a talidomida.

El paciente que se va a tratar puede haber sido tratado previamente de cáncer, pero que no responda a las terapias estándar, como aquellos que no hayan sido tratados previamente. El tratamiento también puede ser independiente de la edad del paciente, aunque algunos cánceres son más comunes en determinados grupos de edad. El paciente

puede ser uno que haya sido sometido a cirugía en un intento por tratar el cáncer en cuestión, así como aquellos que no lo hayan sido. Puesto que los pacientes con cáncer presentan manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento administrado a un paciente puede variar dependiendo de su pronóstico. Los médicos con experiencia en el campo serán capaces de determinar fácilmente, sin experimentación innecesaria, los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapias no basadas en fármacos que se pueden usar de manera eficaz para tratar a un individuo paciente de cáncer.

La invención también proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método de tratamiento o prevención de trastornos tales como la hipertensión pulmonar, el Complejo de Carney, el desgaste muscular (atrofia, caquexia), miopatías tales como la enfermedad de Danon, e infecciones bacterianas, fúngicas y víricas (que incluyen M. tuberculosis, estreptococos del grupo A, HSV de tipo I e infección de VIH).

Un Compuesto de Heteroarilo de la invención puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("agentes activos secundarios") en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria. Se cree que determinadas combinaciones pueden funcionar en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y de las afecciones y síntomas asociados a dichas enfermedades o trastornos. Un Compuesto de Heteroarilo de la invención también puede servir para aliviar los efectos adversos asociados a determinados agentes activos secundarios, y viceversa.

En los métodos y composiciones descritos en la presente memoria se puede usar uno o más ingredientes activos secundarios. Los agentes activos secundarios pueden ser moléculas grandes (p.ej., proteínas) o moléculas pequeñas (p.ej., moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de agentes activos secundarios de molécula grande incluyen, aunque sin limitación, factores de crecimiento hematopoiético, citocinas y anticuerpos policlonales y monoclonales. Los ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, MGCD0103, SAHA y LAQ 824); agentes hipometilantes (tales como Vidaza); productos immunomoduladores de la marca IMiDs® (tales como talidomida, lenalidomida y pomalidomida); inhibidores de proteína-90 por choque térmico (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de quinasa de receptor de factor de crecimiento I de tipo insulina (tal como, por ejemplo, PTK787); inhibidores de receptor de factor de crecimiento de insulina; inhibidores de aciltransferasa de ácido lisofosfatídico; inhibidores de quinasa I kB; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de quinasa Pim (tales como, por ejemplo, SGI-1776, o los descritos en el documento WO/2008/106692); inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin® y pertuzumab (Omnitarg™), así como inhibidores de quinasa HER-2 (tal como Lapatinib); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específica de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmannina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); antiestrógenos (tales como, por ejemplo, Letrozol, Fulvestrant, tamoxifeno); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tosimumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, aunque sin limitación, agentes anticancerígenos de molécula pequeña y antibióticos (p.ej., claritromicina).

Los compuestos activos secundarios específicos que pueden combinarse con un Compuesto de Heteroarilo varían dependiendo de la indicación específica a tratar, prevenir o manejar.

Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el manejo de cáncer, los agentes activos secundarios incluyen, aunque sin limitación: anti-folatos tales como Premetrexed™; semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidrocloruro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafide; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloruro de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazine; dactinomicina; hidrocloruro de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloruro de doxorubicina; droloxiteno; citrato de droloxiteno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloruro de efloxitina; elsamitruicina; enloplatino; empromato; epipropidina; hidrocloruro de epirubicina; erbuzol; hidrocloruro de esorubicina; estramustina; estramustina de fosfato sódico; etanidazol; etoposide; fosfato de etoposide; etoprine; hidrocloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; hidrocloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidrocloruro de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecán; hidrocloruro de irinotecán; acetato de lanreotide; letrozol; acetato de leuprolide; hidrocloruro de liarozol; lometrexato sódico; lomustina; hidrocloruro de losoxantrona; masprocol; maitansina; hidrocloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotane; hidrocloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piosulfán;

hidrocloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; hidrocloruro de procarbazina; puromicina; hidrocloruro de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidrocloruro de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosfato sódico; esparsomicina; hidrocloruro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; hidrocloruro de teloxantrona; temoporfin; teniposide; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorenilina; hidrocloruro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotide; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y hidrocloruro de zorubicina.

Otros agentes secundarios incluyen, aunque sin limitación: 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelide; anastrozol; andrografolide; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-

dorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; modulares de gen de apoptosis; reguladores de apoptosis; compuestos dirigidos a metabolismo tal como resveratol; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestane; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinlespermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clatromicina; análogos de

clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; octofosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorenila; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxfeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselén; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristeride; análogo de

estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etoposide; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloruro de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatina; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de receptor de factor-1 de crecimiento de tipo insulinina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsoglolina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; cahalalida F; triacetato de

lamelarina-N; lanreotide; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptolstatina; letrozol; factor de inhibición de leucemia; leucocito interferón alfa; leuprolide+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; mannostatina A; marimastat; masoprolol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de

metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblasto de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotrofina coriónica humana; lípido monofosforílico A + sk de pared celular de miobacteria; moperidol; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafareolina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotide; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatin; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitirol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloruro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; bis-acridona de propilo; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune

basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada polioxietileno; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de proteína transferasa ras farnesil; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitukina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU;

5 sarcofitol A; sargamostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señal; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamide; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifén; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilido; inhibidores de telomerasa; temoporfin; teniposide; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista de receptor de timopoietina; timotrinán; hormona estimulante de tiroides; etiopurpurina de etilestaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; 10 triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosteride; inhibidores de tirosina quinasa; tifostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas de receptor de uroquinasa; vapreotide; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

15 Los agentes activos secundarios específicos incluyen, aunque sin limitación, 2-metoxiestriol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tal como, por ejemplo, TRAIL), bortezomib, estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etoposide, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (p.ej., PEG 20 INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, catarabina, doxetaxol, pacitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac, y etoposido.

25 De forma similar, los ejemplos de agentes secundarios específicos de acuerdo a las indicaciones que van a ser tratadas, preventidas o manejadas, pueden encontrarse en las siguientes referencias: patentes de EE.UU. nº 5.635.517, 6.281.230 y 7.189.740; y publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0029832, 2004/0087546, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0122228, 2006/0143344, 2006/0154880 y 2006/0188475.

30 Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación, agentes terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir el dolor, tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opíoides, anti-inflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, quetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos incluidos, por ejemplo, en "The Physician's Desk Reference 2003". Los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, acetato de ácido salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, quetamina, gabapentina (Neurontina®), fenitoína (Dilantina®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonium, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tiocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilium, quetanserina, reserpina, droperidol, atropina, 35 fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletino, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotide, quetamina, dextrometorfán, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

40 45 Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación, un esteroide, un fotosensibilizador, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio o un compuesto de antiangiogénesis, o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, verteporfina, purlitina, un esteroide angioestático, rhuFab, interferón-2 γ , pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16, 17-1-metiletilidinebis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (ver la Patente de EE.UU. nº 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes de EE.UU. nº 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biocanina A, formononetina (Patente de EE.UU. nº 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (Patente de EE.UU. nº 5.770.589), talidomida, glutationa (Patente de EE.UU. nº 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant e implante RETISERT (Bausch & Lomb).

50 55 60 Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación, queratolíticos, retinoides, ácido hidroxi ácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulinum, interferón y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, 5-fluorouracilo, masoprolol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido

láctico, lactato amónico, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulinum, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placental humano, colágeno placental animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

- 5 Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores de canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (p.ej., inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos por reducir la presión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxin-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (p.ej., prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinal (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinal (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafilo (Viagra®).
- 10 15 Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, pacitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), pacitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.
- 20 25 Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, melfloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, bencnidazol, amfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (p.ej., estiboglucuronato sódico), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.
- 30 35 Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, aunque sin limitación, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, canamicina y eritromicina; antivirales tales como, aunque sin limitación, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos tales como, aunque sin limitación, levami sole e isoprinosina; productos biológicos tales como, aunque sin limitación, gammaglobulina, factor de transferencia e interferones; hormonas tales como, aunque sin limitación, tímica; y otros agentes inmunológicos tales como, aunque sin limitación, estimulantes de células B (p.ej., BAFF/BlyS), citocinas (p.ej., IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (p.ej., TGF- β), anticuerpos (p.ej., anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen estructuras de CpG sin metilar, y vacunas (p.ej., vacunas peptídicas de virus y tumores).
- 40 45 Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación: un agonista o antagonista de dopamina, tal como, aunque sin limitación, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, fenodolpam mesilato, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidrocloruro de amantadina, hidrocloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolide, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, aunque sin limitación, clorgilina, fenelzina e isocarboxazid; un inhibidor de COMT, tal como, aunque sin limitación, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, aunque sin limitación, salicilato de fisostigmina, tal como, aunque sin limitación, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, aunque sin limitación, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonium, cloruro de edrofonium, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, cloruro de trimedoxima, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina y demecarium; un agente anti-inflamatorio, tal como, aunque sin limitación, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenac potásico, celecoxib, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Rho-D Immuno Globulina, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazone y benzobromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, aunque sin limitación, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, gransetrón, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizapride, azasetrón, benzoquinamida, bietanautina, bromopride, buclizina, clebopride, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidil, pipamazina, escopolamina, sulpiride, tetrahidrocannabinol, tietylperazina, tioproperezina, tropisetrón y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetas, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiacepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño en el SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen,

5 aunque sin limitación: esteroides (p.ej., glucocorticoides, tales como, aunque sin limitación, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente anti-inflamatorio, que incluye, aunque sin limitación, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, RHo-D Immuno 10 Globulina, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucoma, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colquicina, 15 alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzobromarona; un análogo de cAMP que incluye, aunque sin limitación, un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende L-treó-metilfenidato, D-treó-metilfenidato, Dl-treó-metilfenidato, L-eritro-metilfenidato, D-eritro-metilfenidato, Dl-eritro-metilfenidato y una mezcla de los mismos; y 20 un agente diurético tal como, aunque sin limitación, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de captación de serotonina selectivo, un agente antiepileptico (gabapentina, pregabalina, 25 carbamazepina, oxcarbazepina, levitracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente de bloqueo de canal de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un compuesto inmunomodulador secundario, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales usados en terapia de sueño.

Los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, Neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, 30 nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, 35 pargilina, mesilato de fenadolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidrocloruro de amantadina, hidrocloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolide, Sinemet CR, Simmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazid, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonium, cloruro de edrofonium, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxim, endrofonium, piridostigmina, 40 demecarium, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, RHo-D Immuno Globulina, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, 45 oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucoma, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona, benzobromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansestrón, 50 granisetrón, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizapride, azasetrón, benzoquinamida, bietanautina, bromopride, buclizina, clebopride, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpiride, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperezina, tropisetrón, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, aunque sin limitación: interleucinas, tales como IL-2 (que incluye IL-II recombinante ("rIL2") y IL-2 de canaripox), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón 55 alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1 a, e interferón gamma-1 b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nítrico; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; ver la Patente de Estados Unidos nº 5.800.819); antagonistas de canal Gardos tales como clotrimazol y derivados de triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

50 La administración de un Compuesto de Heteroarilo y un agente activo secundario a un paciente se puede producir simultánea o secuencialmente por la misma o por diferentes rutas de administración. La adecuación de una ruta particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (p.ej., si puede administrarse oralmente sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y de la enfermedad que esté siendo tratada. Una ruta preferida de administración para los Compuestos de Heteroarilo es la oral. Las rutas preferidas de administración para los agentes activos secundarios o los ingredientes de la invención son conocidos por los especialistas en la técnica. Véase, p.ej., *Physician's Desk Reference*, 1755-1760 (56^a ed., 2002).

60 En una realización, el agente activo secundario se administra intravenosamente o subcutáneamente y una o dos veces al día en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 350 mg, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del agente activo secundario dependerá del agente específico usado, del tipo de enfermedad que esté siendo tratada o manejada, de la gravedad y del estadio de la enfermedad, y

de la(s) cantidad(es) de un Compuesto de Heteroarilo y cualesquier otros agentes activos adicionales administrados concurrentemente al paciente.

En la presente memoria también se proporcionan compuestos y composiciones de la invención para uso en métodos para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados a la terapia convencional que incluyen, aunque sin limitación, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los Compuestos de Heteroarilo de la invención y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado a la terapia convencional.

4.5 Composiciones farmacéuticas y rutas de administración

En la presente memoria se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención y composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria es adecuada para administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.

Los Compuestos de Heteroarilo pueden administrarse a un paciente oralmente o parenteralmente en la forma convencional de las preparaciones, tal como en cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, tabletas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones adecuadas pueden prepararse mediante métodos empleados comúnmente usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, tales como un excipiente (p.ej., sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato cálcico o carbonato cálcico), un aglomerante (p.ej., celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrante (p.ej., almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato sódico, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (p.ej., estearato magnésico, ácido silílico anhidro ligero, talco o lauril sulfato sódico), un agente aromatizante (p.ej., ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (p.ej., benzoato sódico, bisulfito sódico, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizante (p.ej., ácido cítrico, citrato sódico o ácido acético), un agente de suspensión (p.ej., metilcelulosa, polivinil pirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (p.ej., hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (p.ej., agua), una cera de base (p.ej., manteca de cacao, vaselina blanca o polietilen glicol). La cantidad efectiva del Compuesto de Heteroarilo en la composición farmacéutica puede estar en un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un paciente hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un paciente en una dosis unitaria tanto para administración oral como para administración parenteral.

La dosis de un Compuesto de Heteroarilo que va a ser administrado a un paciente varía de forma bastante amplia y puede ser evaluada por un profesional de los cuidados sanitarios. En general, los Compuestos de Heteroarilo pueden administrarse entre una y cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un paciente, pero la dosis anterior puede variar de forma apropiada dependiendo de la edad, peso corporal y condición médica del paciente y del tipo de administración. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal de un paciente a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal de un paciente, de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal de un paciente a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal de un paciente, de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,75 mg/kg de peso corporal de un paciente o de aproximadamente 0,25 mg/kg de peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal de un paciente. En una realización, se administra una dosis al día. En cualquier caso dado, la cantidad de Compuesto de Heteroarilo administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la ruta de administración.

En otra realización, la dosis es de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, de aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o de aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día de un Compuesto de Heteroarilo de la invención a un paciente que lo necesite.

En otra realización, la dosis es de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de un Compuesto de Heteroarilo de la invención a un paciente que lo necesite. En una realización particular, la dosis es de 400 mg/día, 600 mg/día ó 800 mg/día de un Compuesto de Heteroarilo de la invención a un paciente que lo necesite.

En otra realización, se proporcionan aquí formulaciones de dosis unitaria que comprenden entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2000 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000

mg, entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg de un Compuesto de Heteroarilo de la invención.

En una realización particular, se proporcionan aquí formulaciones de dosis unitaria que comprenden aproximadamente 100 mg ó 400 mg de un Compuesto de Heteroarilo de la invención.

5 En otra realización, se proporcionan aquí formulaciones de dosis unitarias que comprenden 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg ó 1400 mg de un Compuesto de Heteroarilo de la invención.

Un Compuesto de Heteroarilo puede administrarse una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces o más veces al día.

10 Un Compuesto de Heteroarilo puede administrarse oralmente por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra oralmente, un Compuesto de Heteroarilo de la invención se administra junto a una comida y agua. En otra realización, el Compuesto de Heteroarilo de la invención se dispersa en agua o zumo (p.ej., zumo de manzana o zumo de naranja) y administrado oralmente como una suspensión. En otra realización, cuando se administra oralmente, un Compuesto de Heteroarilo de la invención se administra en estado de ayunas.

15 El Compuesto de Heteroarilo también puede administrarse intradérmicamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, percutáneamente, intravenosamente, subcutáneamente, intranasalmente, epiduralmente, sublingualmente, intracerebralmente, intravaginalmente, transdérmicamente, rectalmente, mucosamente, por inhalación o tópicamente a los oídos, nariz, ojos o piel. El modo de administración queda a discreción del profesional sanitario, y puede depender en parte del sitio de la afección médica.

20 En una realización, se proporcionan aquí cápsulas que contienen un Compuesto de Heteroarilo de la invención sin ningún vehículo, portador o excipiente adicional.

En otra realización, se proporcionan aquí composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo de la invención y un portador o vehículo farmacéuticamente estable, donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

25 Las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, tabletas, supositorios y suspensiones, y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una dosis unitaria, que puede ser un comprimido o cápsula individual o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las disoluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tal como la sal de hidrocloruro. En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo a métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas se pueden preparar mezclando un Compuesto de Heteroarilo con un vehículo o diluyente adecuado y llenando la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los vehículos y diluyentes habituales incluyen, aunque sin limitación, sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

35 Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión directa, por granulación húmeda, o mediante granulación seca. Sus formulaciones incorporan usualmente diluyentes, aglomerantes, lubricantes y desintegrantes junto con el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolina, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. En una realización, la composición farmacéutica está libre de lactosa. Los aglomerantes de comprimido típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son convenientes, incluyendo las de acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, y otras similares. El polietilen glicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglomerantes.

45 En una formulación de comprimido podría ser necesario un lubricante para evitar que el comprimido se pegue en el troquel. El lubricante también se puede elegir entre sólidos deslizantes como talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegrantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, se pueden usar almidones de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, 50 goma guar, pulpa de cítricos y carboximetil celulosa, así como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar como sabor y sellante, o con agentes protectores de formación de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, usando sustancias tales como manitol en la formulación.

55 Cuando se desee administrar un Compuesto de Heteroarilo como un suppositorio, se pueden usar las bases típicas. La manteca de cacao es una base de suppositorio tradicional, que puede modificarse mediante la adición de ceras

para elevar ligeramente su punto de fusión. Las bases de supositorio miscibles en agua que comprenden, particularmente, polietilen glicoles de varios pesos moleculares, se usan ampliamente.

El efecto del Compuesto de Heteroarilo se puede retrasar o prolongar mediante la formulación apropiada. Por ejemplo, se puede preparar una partícula de solubilización lenta del Compuesto de Heteroarilo e incorporarse en un comprimido o cápsula, o un dispositivo implantable de liberación retardada. La técnica también incluye fabricar partículas de varias velocidades de disolución diferentes y llenar cápsulas con una mezcla de partículas. Los comprimidos o cápsulas pueden estar recubiertos por una película que resiste la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden prepararse para acción prolongada, disolviendo o suspendiendo el Compuesto de Heteroarilo en vehículos oleaginosos o emulsionados que le permitan dispersarse lentamente en el suero.

5. Ejemplos

Para generar los nombres y las estructuras químicas se usó Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) o ChemDraw Ultra (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

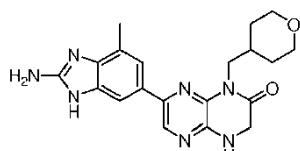
Se usaron las siguientes abreviaturas en descripciones y ejemplos:

15	AmPhos:	p-Dimetilamino fenilditbutilfosfina
	Boc:	terc-Butoxicarbonilo
	dba:	dibenciliden acetona
	DMSO:	Dimetilsulfóxido
	ESI:	Ionización por electrospray
20	HPLC:	Cromatografía de líquidos de alta resolución
	pf:	Punto de fusión
	MS:	Espectrometría de masas
	NBS:	N-Bromosuccinimida
	NMR:	Resonancia magnética nuclear
25	TFA:	Ácido trifluoroacético
	TLC:	Cromatografía de capa fina
	MTBE:	metil terc-butil éter

Los siguientes Ejemplos se presentan a modo de ilustración, no de limitación.

5.1 Ejemplos de síntesis

30 **Ejemplo de referencia 1: 7-(2-Amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)Metil)-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona**



35 **A. 2-(6-Cloropirazin-2-ilamino)acetato de etilo.** A 2,6-dicloropirazina (50 g, 336 mmol) y 2-aminoacetato de etilo (34,6 g, 336 mmol) se añadió trietilamina (140 mL, 1007 mmol) y acetonitrilo (350 mL). La reacción se calentó a 80°C durante 3 d. Las sales de trietilamina precipitadas se eliminaron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo y hexano (1:1) múltiples veces. El filtrado y el disolvente de lavado se combinaron y se concentraron. El precipitado blanco-amarillo resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo al 20 % en hexano para producir un sólido blancuzco. El filtrado se sometió al mismo proceso para dar lugar a un lote adicional de sólido blancuzco. Los lotes se combinaron para producir el compuesto del título (35,5 g, 164 mmol, 49 % de rendimiento). MS (ESI)*m/z* 216,1 [M+1]⁺.

40 **B. 2-(Pirazin-2-ilamino)acetato de etilo.** Se disolvió el 2-(6-cloropirazin-2-ilamino)acetato de etilo (23,6 g, 109 mmol) en etanol no desnaturalizado (250 mL) y se añadió carbonato de potasio (15,13 g, 109 mmol). La reacción se

puso en atmósfera de nitrógeno y se añadió hidróxido de paladio (3,84 g, 5,47 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Se añadió más hidróxido de paladio (3,84 g, 5,47 mmol) y la reacción se cargó con hidrógeno adicional y se dejó agitando durante una noche. La reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del (15,13 g, 84 mmol, 76 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 182,3 $[M+1]^+$.

C. 2-(3,5-Dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Se disolvió 2-(pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (7,6 g, 41,9 mmol) en dimetilsulfóxido (80 mL) y agua (4,00 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió N-bromosuccinimida (18,66 g, 105 mmol) lentamente a lo largo de 15 minutos y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Se añadieron 1,5 equivalentes de N-bromosuccinimida y se dejó agitar durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa acuosa se neutralizó con carbonato sódico lentamente, hasta pH~7 y se extrajo con acetato de etilo (3x150 mL). Se juntaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo al 25-33 % en hexano y el precipitado resultante se filtró para dar lugar a un sólido amarillo. El residuo marrón restante se purificó usando cromatografía de gel de sílice Biotage (acetato de etilo 0-60 % en hexano) para producir otro lote de sólido amarillento. Los dos lotes se combinaron para dar lugar a 24 g del compuesto del título (24 g, 71 mmol, 75 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 338,1 $[M]^+$, 340,1 $[M+2]^+$, 342,1 $[M+4]^+$.

D. 2-(5-Bromo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)methylamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Se combinó 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (2,00 g, 5,90 mmol), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,713 g, 6,19 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3,08 mL, 17,70 mmol) y dimetilsulfóxido (4 mL) en un vial de microondas con una barra de agitación en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150 °C durante 1 h. La mezcla resultante se transfirió a un matraz de fondo redondo con metanol. El metanol y la N,N-diisopropiletilamina fueron eliminados a presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía flash Biotage (acetato de etilo al 5-100 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron en un embudo de decantación y se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó en condiciones de alto vacío a 50°C para producir el producto deseado sin purificar (1,578 g) en forma de un sólido céreo ámbar que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 373,4 $[M]^+$, 375,4 $[M+2]^+$.

E. 7-Bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se calentó a 120 °C en un baño de aceite durante 2 h una disolución agitada de 2-(5-bromo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)methylamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1,474 g, 3,95 mmol) en ácido acético (13 mL) en un recipiente sellado. El ácido acético fue eliminado a presión reducida. El residuo se partió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado en agua, se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las partes orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se llevó a diclorometano y hexano y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración a vacío. Los sólidos se lavaron con hexano y se secaron a vacío para dar lugar al producto deseado (0,879 g, 2,688 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de sólido púrpura. MS (ESI) m/z 327,1 $[M]^+$, 329,0 $[M+2]^+$.

F. 2-Metil-6-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. Se combinó 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina (5 g, 21,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,50 g, 21,64 mmol), acetato de potasio (6,37 g, 64,9 mmol) y N,N-dimetilformamida (100 mL) y se desgasificaron a vacío. Se añadió acetato de paladio (0,243 g, 1,082 mmol) y el sistema se volvió a desgasificar. La reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhídro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) para producir un sólido amarillo (5,3 g, 19,0 mmol, 88 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 279,0 $[M+1]^+$.

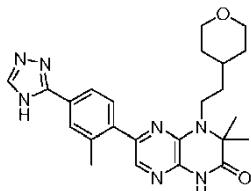
G. 3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina. Una disolución de 2-Metil-6-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (5,3 g, 19,06 mmol) en metanol (50 mL) se purgó con gas nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 50 mg) y la mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtración se aclaró con metanol. El filtrado se concentró y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo 0-100% en hexanos) para producir un aceite oscuro. El aceite se trituró con éter al 10 % en hexanos para dar lugar a un sólido de color tostado (4,2 g, 16,9 mmol, 89 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 248,9 $[M+1]^+$.

H. 7-(3,4-Diamino-5-metilfenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (0,523 g, 2,109 mmol), 7-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,600 g, 1,834 mmol), [1,1'-bisis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,150 g, 0,183 mmol), carbonato sódico (1 M en agua, 5,50 mmol), 1,4-dioxano (4,1 mL) e isopropanol (1,4 mL) fueron combinados en un recipiente sellable con una barra de agitación. El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 3,5 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol al 20 % en diclorometano y todos los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se llevó a metanol al 20 % en

diclorometano y se concentró a presión reducida con gel de sílice. El residuo se purificó usando cromatografía flash (metanol al 1-10 % en diclorometano) para producir el producto deseado (0,669 g, 1,818 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. MS (ESI) m/z 369,1 [M+1]⁺.

I. 7-(2-Amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se añadió bromuro de cianógeno (0,059 g, 0,556 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) a una disolución agitada de 7-(3,4-diamino-5-metilfenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,195 g, 0,529 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a 0 °C. La mezcla marrón oscuro resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-50 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y la mayoría del disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se cargó en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol e hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto eluyó con hidróxido de amonio al 5 % en eluente de metanol y se concentró a presión reducida y se secó en condiciones de alto vacío a 50 °C para dar lugar al producto deseado (0,130 g, 0,331 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de sólido naranja. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O y DMSO-d₆) δ (ppm) 8,13 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,03 (d, *J* = 6,64 Hz, 2H), 3,84 - 3,90 (m, 2H), 3,24 (t, *J* = 11,32 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,04 - 2,19 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 12,10 Hz, 2H), 1,25 - 1,41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 394,2 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 2: 3,3-Dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 3-(4-Bromo-3-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol. Se disolvió 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (10,0 g, 51,0 mmol) en etanol (200 mL) con agitación y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se burbujeó cloruro de hidrógeno gas a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos. La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó con calefacción suave hasta temperatura ambiente durante 5,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se secó a vacío para producir 13,86 g de un sólido blanquecino. En un tubo sellado se combinó el sólido blanquecino, hidrazida fórmico (4,48 g, 74,6 mmol), trietilamina (28,0 mL, 199 mmol) y etanol (90 mL), y se calentó, con agitación, a 90 °C durante 6,5 h. Todo el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se partió entre acetato de etilo y agua. Las capas separaron y las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo caliente (13 mL), se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por decantación de los sólidos del fondo del matraz. Los sólidos fueron lavados con acetato de etilo y dietil éter y secados a vacío a 45 °C para dar lugar al producto deseado (7,47 g, 31,4 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 238,2 [M]⁺, 240,3 [M+2]⁺.

B. 3-(4-Bromo-3-metilfenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol. Se disolvió 3-(4-bromo-3-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol (2,00 g, 8,40 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente con agitación en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (3,80 mL, 42,0 mmol) y ácido metanosulfónico (0,027 mL, 0,42 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C con un condensador de refluxo y en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado en agua y salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una cromatografía flash (acetato de etilo al 10-30-50 % en hexanos) dio lugar al producto deseado (2,64 g, 8,22 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 322 [M]⁺, 324 [M+2]⁺.

C. 3-(3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol. Se combinó 3-(4-bromo-3-metilfenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (2,294 g, 7,12 mmol), bis (pinacolato)diboro (1,898 g, 7,48 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropalaadio(II), complejo con diclorometano (1:1) (291 mg, 0,36 mmol), acetato potásico (2,096 g, 21,4 mmol) y dimetil sulfóxido (15 mL) en un matraz de fondo redondo y se agitaron. Se retiró la atmósfera del matraz a vacío y se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó intensamente con acetato de etilo. El filtrado se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Una cromatografía flash (acetato de etilo al 30-50 % en hexanos) dio lugar a un semi-sólido céreo que se trituró con hexano a 45 °C. El sólido resultante se secó a vacío para dar lugar al producto deseado (2,10 g, 5,69 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un polvo rosado. MS (ESI) m/z 370 [M+1]⁺.

D. 1-(3,5-Dibromopirazin-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il-carbamato de *terc*-butilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2,63 g, 16,24 mmol) a una disolución agitada de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (3,00 g, 14,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) y diclorometano (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla incolora transparente resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno 5 durante 3 h. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,86 mL, 22,14 mmol) seguida de 3,5-dibromopirazin-2-amina (5,60 g, 22,14 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C con un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno 10 durante 71 h. El diclorometano se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se 15 trituró con acetato de etilo al 30 % en hexano y los sólidos fueron recolectados mediante filtración a vacío. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía flash (5-50 % de acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron con los sólidos obtenidos mediante filtración y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (2,38 g, 5,43 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 439,3 [M+1]⁺, 461,1 [M+Na]⁺.

E. Trifluoroacetato de N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-metil-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)propanamida.

Se añadió TFA (3,66 mL, 47,5 mmol) a una mezcla agitada de 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,04 g, 2,374 mmol) en diclorometano (20 mL). La disolución amarilla transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Todos los compuestos volátiles fueron eliminados a presión reducida y el residuo se secó en condiciones de alto vacío para producir un semi-sólido amarillo. MS (ESI) m/z 339,1 [M+1]⁺. Se añadió sulfato sódico (1,686 g, 11,87 mmol) seguido de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído (0,396 g, 3,09 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C con un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h. Se añadió más 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído (0,100 g, 0,780 mmol) y sulfato sódico (1,00 g, 7,04 mmol) y se continuó con la calefacción a 80 °C 20 durante otras 2 h. La disolución amarilla resultante se separó mediante pipeta del sulfato sódico sólido y se llevó a un matraz de fondo redondo seco de 250 mL equipado con una barra de agitación. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente triacetoxiborohidruro sódico (0,553 g, 2,61 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se retiró el baño frío y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno 25 durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió más triacetoxiborohidruro sódico (0,250 g, 1,180 mmol). Se retiró el baño frío y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió más triacetoxiborohidruro sódico (0,055 g, 0,260 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 30 temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 h y a continuación se agitó durante una noche a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con metanol y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se 35 procesó en metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-40 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó a vacío para dar lugar al producto deseado (0,890 g, 1,978 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido-espuma ligeramente amarillento. MS (ESI) m/z 451,3 [M+1]⁺.

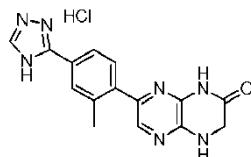
F. 6-Bromo-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. En un recipiente sellado con una barra de agitación se combinó trifluoroacetato de N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-metil-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)propanamida (0,856 g, 1,517 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,321 mL, 7,59 mmol) y 1,4-dioxano (25 mL) en un recipiente sellable con una barra de agitación. El sistema se purgó con nitrógeno 40 y la mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía flash (acetato de etilo al 5-50 % en hexanos) para dar lugar al producto deseado (0,394 g, 1,068 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. MS (ESI) m/z 369,4 [M]⁺, 371,3 [M+2]⁺.

G. 3,3-Dimetil-6-(2-metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (1 equivalente), 6-bromo-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,1 eq.), carbonato sódico 1 M en agua (3 eq.), 1,4-dioxano e isopropanol y el sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se partió entre diclorometano y agua, se agitó y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía flash (acetato de etilo al 20-100 % en hexano seguido de metanol al 0-10% en diclorometano) para dar lugar al producto deseado con un rendimiento del 97 %. MS (ESI) m/z 532,7 [M+1]⁺.

H. 3,3-Dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se añadió ácido clorhídrico 6 N en agua a una mezcla agitada de 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-

2(1H)-ona en etanol a 80 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C con un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 70 minutos. La mezcla resultante se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-65 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas, neutralizadas con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Los sólidos fueron recuperados mediante filtración a vacío, lavados intensivamente con agua y dietil éter y secados en condiciones de alto vacío a 50 °C para dar lugar al producto deseado con un rendimiento del 48 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,32 (br. s., 1H), 8,44 (br. s., 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 2,93, 11,13 Hz, 2H), 3,52 – 3,64 (m, 2H), 3,23 (t, J = 10,93 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,51 – 1,66 (m, 5H), 1,49 (s, 6H), 1,11 – 1,26 (m, 2H); MS (ESI) m/z 448,3 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 3: Hidrocloruro de 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 2-(5-Bromo-3-(2,4-dimetoxibencilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Se combinó 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (Ver *Ejemplo 1.C*) (1,06 g, 3,13 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,601 g, 3,60 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,63 mL, 9,38 mmol) y dimetilsulfóxido (1,6 mL) en un vial de microondas con una barra de agitación y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía flash (acetato de etilo al 5-60 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta casi sequedad a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (2 mL) y hexano (18 mL). Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración a vacío, se lavaron con hexano y se secaron en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (0,636 g, 1,495 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de sólido rosado. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 5,63 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 4,81 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,47 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 2,20, 8,24 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 4,67 Hz, 2H), 3,96 – 4,15 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,17 (t, 3H); MS (ESI) m/z 425,3 [M]⁺, 426,9 [M+2]⁺.

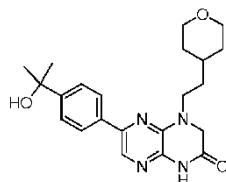
B. Trifluoroacetato de 7-bromo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. En un recipiente sellable con una barra de agitación se combinó 2-(5-bromo-3-(2,4-dimetoxibencilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (0,484 g, 1,138 mmol), metanol (0,461 mL, 11,38 mmol) y TFA (7 mL). El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 75 °C en un baño de aceite durante 25 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua (14 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Los sólidos fueron recogidos mediante filtración a vacío, se lavaron con agua y con dietil éter y se secaron en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (0,375 g, 1,093 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de sólido rosado. MS (ESI) m/z 229,0 [M]⁺, 231,3 [M+2]⁺.

C. 7-(2-Metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. En un recipiente sellable con una barra de agitación se combinó 3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (Ver *Ejemplo 2.C*) (0,465 g, 1,259 mmol), trifluoroacetato de 7-bromo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,432 g, 1,259 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dcloropaladio(II), complejo con dclorometano (1:1) (0,103 g, 0,126 mmol), carbonato sódico (1 M en agua, 3,78 mL, 3,78 mmol), 1,4-dioxano (2,5 mL) e isopropanol (1 mL). El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 70 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua y dclorometano y se filtró a través de un embudo esmerilado. Los sólidos fueron lavados con metanol al 20 % en dclorometano. El filtrado y el lavado se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con acetonitrilo. Se añadió agua. Los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío y se lavaron intensamente con agua y dietil éter. Los sólidos fueron lavados con metanol al 20 % en dclorometano. El filtrado y los lavados se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se procesó en DMSO y metanol caliente, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-65 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se concentraron hasta casi sequedad a presión reducida. Los sólidos fueron recogidos mediante filtración a vacío, se lavaron con agua y se secaron en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (0,072 g, 0,184 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 392,1 [M+1]⁺.

D. Hidrocloruro de 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se añadió ácido clorhídrico (6 N en agua, 0,149 mL, 0,894 mmol) a una mezcla agitada de 7-(2-metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,070 g, 0,179 mmol) en etanol (3 mL) a 80 °C. El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló y se calentó a 80 °C. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 25 minutos y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos

fueron recogidos mediante filtración, se lavaron con metanol y se secaron en condiciones de alto vacío a 40 °C para dar lugar al producto deseado (0,058 g, 0,169 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,32 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 1,37, 7,97 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); MS (ESI) m/z 308,3 [M+1]⁺.

5 **Ejemplo de referencia 4: 6-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona**



10 **A. 2-Bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida.** Se agitó a 70 °C una disolución de 2-amino-3,5-dibromopirazina (6,17 g, 23,7 mmol) y anhídrido bromoacético (3,0 g, 11,9 mmol) en acetonitrilo (40 mL). Tras consumir todo el material de partida (mediante TLC), la disolución se condensó y particionó entre agua y acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía en columna Biotage (acetato de etilo al 5-80 % en hexanos) para producir el compuesto del título (3,78 g, 10,1 mmol, 85 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 372,1 [M-2]⁺, 374,0 [M]⁺, 376,1 [M+2]⁺, 378,3 [M+4]⁺.

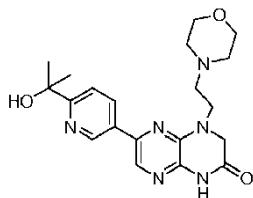
15 **B. 6-Bromo-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Se combinó 2-bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (3,30 g, 8,83 mmol) e hidrocloruro de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (1,46, 8,83 mmol) y diisopropil etilamina (6,67 mL, 35,3 mmol) y se calentó a 85 °C. Tras consumirse completamente el material de partida (por TLC), la disolución de reacción se condensó y se purificó mediante cromatografía Biotage (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para producir el compuesto del título (1,53 g, 4,48 mmol, 50 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 341,4 [M]⁺, 343,1 [M+2]⁺.

20 **C. 2-(4-Bromofenil)propan-2-ol.** Se disolvió 1-(4-bromofenil)etanona (9,25 g, 46,5 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL). La disolución se enfrió en un baño a -50 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en éter, 46,5 mL, 139 mmol) a lo largo de un periodo de 15 minutos. Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 20 h. La reacción se detuvo con una disolución saturada de cloruro amónico y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar lugar a un aceite. El aceite se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo a 0-20 % en hexanos) para dar lugar al producto como un aceite (9,1 g, 46,2 mmol, 91 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 197,1 [M]⁺, 199,1 [M+2]⁺.

25 **D. 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol.** Se agitó 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (4,7 g, 21,85 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,66 g, 26,2 mmol), acetato potásico (6,43 g, 65,6 mmol) y dimetil sulfóxido (50 mL) y se desgasificó a vacío durante 10 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) complejo con diclorometano (1:1) (0,892 g, 1,093 mmol) y la reacción se desgasificó otros 5 minutos más. A continuación la reacción se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se extrajo con éter:acetato de etilo 1:1 y agua. La emulsión negra resultante se filtró a través de un cartucho de celite y el filtrado se combinó con las capas de extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-25 % en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron en hexanos para dar lugar a un sólido blanco (4,0 g, 15,3 mmol, 70% de rendimiento). MS (ESI) m/z 263,3 [M+1]⁺.

30 **E. 6-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Se combinó 6-bromo-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,250 g, 0,733 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,192 g, 0,733 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,030g, 0,037 mmol) en dimetilformamida (1,0 mL). Se añadió carbonato sódico (0,311 g, 2,93 mmol) en agua (0,2 mL) y a continuación se calentó la disolución de reacción en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120 °C durante 15 minutos. La disolución de reacción enfriada se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado de acetato de etilo se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía de columna Biotage (metanol al 0-5 % en acetato de etilo) seguido de trituración con dimetilformamida y agua para producir el compuesto del título (0,074 g, 0,19 mmol, 25 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,24 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,39 Hz, 2H), 7,53 (d, J=8,39 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,82 (dd, J=11,1, 2,39 Hz, 2H), 3,61 (t, J=7,59 Hz, 2H), 3,25 (t, J=9,59 Hz, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,58 (m, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 397,2 [M+1]⁺; pf 210-212 °C.

35 **Ejemplo de referencia 5: 6-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona**



A. 2-Cloro-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida. Una disolución de 2-amino-3,5-dibromopirazina (3,0 g, 11,9 mmol) y anhídrido cloroacético (4,2 g, 8,7 mmol) se hizo reaccionar en acetonitrilo (10 mL) a 70 °C durante 16 h. La disolución se condensó y se diluyó con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se lavaron con una disolución 1:1 de bicarbonato sódico (saturado) y carbonato potásico (1,75 M en agua) (4X). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo al 10 % en hexanos para producir el compuesto del título (3,12 g, 9,3 mmol, 72 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 328,3 [M-1]⁺, 330,4 [M+1]⁺, 332,3 [M+3]⁺.

B. N-(3,5-Dibromopirazin-2-il)-2-iodoacetamida. A una disolución de 2-cloro-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (3,0 g, 9,11 mmol) en acetona (40 mL) se añadió yoduro sódico (13,65 g, 91 mmol) disuelto en acetona (20 mL). Se dejó que la disolución se agitara a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se condensó a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se lavó consecutivamente con agua (5X) para eliminar el color azul. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto no purificado. El sólido se diluyó con acetato de etilo al 10 % en hexanos (40 mL) y se sometió a ultrasonidos a la vez que se rascaban las paredes del matraz. A continuación la disolución se calentó con una pistola de calor durante 5 minutos, después se enfrió con ultrasonidos hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con más hexanos y se secó a vacío para producir el compuesto del título (3,0 g, 7,13 mmol, 78 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 420,3 [M-1]⁺, 422,0 [M+1]⁺, 424,0 [M+3]⁺.

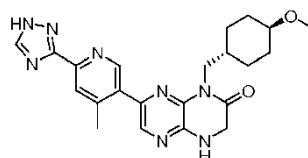
C. 6-Bromo-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-iodoacetamida (0,5 g, 1,188 mmol), diisopropiletilamina (0,415 mL, 2,376 mmol) y 2-morfolinoetanamina (0,162 g, 1,248 mmol) en acetonitrilo (5 mL). La disolución se calentó a 45 °C durante 1 h. La disolución se condensó y se diluyó con acetato de etilo al 75 % en hexanos. El sólido resultante se filtró y el filtrado se recogió y se condensó, seguido de una purificación mediante cromatografía Biotage (acetato de etilo al 0-75 % en hexanos, después al 0-10 % de metanol en acetato de etilo) para producir el compuesto del título (0,228 g, 0,67 mmol, 56 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 342,4 [M]⁺, 344,4 [M+2]⁺.

D. 2-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol. Se disolvió 2,5-dibromopiridina (1,04 g, 4,39 mmol) en tolueno (22 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-butilitio (3,02 mL, 4,83 mmol). La mezcla se agitó 30 minutos, seguido de la adición de acetona (2 mL). La mezcla se agitó 40 minutos y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se lavó con cloruro amónico (5% en agua, 50 mL), agua (50 mL) y después salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Biotage (acetato de etilo al 16 % en hexanos). La concentración de las fracciones deseadas dio lugar al producto (0,82 g, 3,78 mmol, 86 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 216,0 [M]⁺, 218,1 [M+2]⁺.

E. 2-(5-(Trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol. Se combinó 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (0,34 g, 1,574 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (0,361 mL, 1,652 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,182 g, 0,157 mmol) en tolueno (5 mL) en un matraz de 50 mL resellable. La reacción se agitó a 115 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró a continuación hasta un volumen de aproximadamente 2 mL. El residuo se purificó mediante Biotage (acetato de etilo al 16 % en hexanos). La concentración de las fracciones deseadas dio lugar al compuesto del título (0,33 g, 1,10 mmol, 70 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 302,1 [M+1]⁺.

F. 6-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 6-bromo-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,228 g, 0,666 mmol) y 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (0,220 g, 0,733 mmol) en dimetilformamida (3 mL). La disolución se purgó con gas nitrógeno seguido de la adición de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,109 g, 0,133 mmol). La disolución se calentó a 100 °C durante 2 h. La disolución se condensó a presión reducida y el aceite resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-60 % + TFA al 0,1 % en H₂O + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos) y las fracciones deseadas fueron cargadas en una columna de intercambio iónico Strata-XC. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol e hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto eluyó con el hidróxido amónico al 5 % en metano y se concentró a presión reducida y se secó para producir el compuesto del título (0,070 g, 0,18 mmol, 26 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11,33 (br. s., 1H), 9,05 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J*=8,59, 2,34 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,71 (t, *J*=6,44 Hz, 2H), 3,54 (t, *J*=4,49 Hz, 4H), 2,62 (t, *J*=6,44 Hz, 2H), 2,40 - 2,48 (m, 4H), 1,46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 399,2 [M+1]⁺; pf 239-241 °C.

Ejemplo 6: 1-((trans)-4-Metoxiciclohexil)metil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.



A. 5-Bromo-4-metilpicolinonitrilo. Se combinó 2,5-dibromo-4-metilpiridina (5,0 g, 19,9 mmol), cianuro de cobre (1,43 g, 15,9 mmol), cianuro sódico (0,801 g, 16,3 mmol) y dimetilformamida (30 mL) en un recipiente de reacción sellado y se calentó a 158 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-80 % en hexanos). El material resultante se sometió a una segunda columna de gel de sílice (metanol al 0-20 % en diclorometano). Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de sólido blanco (2,30 g, 11,6 mmol, 58 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 198,0 $[M+1]^+$.

B. 2-(3,5-Dibromopirazin-2-ilamino)-acetato de etilo. Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 mL con 2-amino-3,5-dibromopirazina (172 g, 680 mmol) en dimetilformamida (860 mL) y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió carbonato de cesio (288 g, 884 mmol) en una porción, seguido de la adición por partes de cloroacetato de etilo (87 mL, 816 mmol). Se dejó que la disolución se calentara a 20-25 °C y a continuación se calentó a 55 °C (se observó desprendimiento de calor, máxima temperatura observada de 76 °C). Una vez que la temperatura interna de la reacción se redujo a 65 °C, la reacción se calentó a 65 °C durante ~4 h. La reacción se enfrió a 20-25 °C y se filtró a través de papel de filtro para eliminar las sales inorgánicas y el sólido se lavó con dimetilformamida (3 volúmenes). El filtrado se añadió gota a gota a 16 volúmenes de hielo-agua (8 volúmenes de hielo/8 volúmenes de agua) y la suspensión se dejó agitando durante 12-24 h. El sólido marrón resultante se aisló tras filtración y se lavó con agua (10 volúmenes) y se secó al aire. El producto sin purificar se disolvió en metil t-butil éter (3,46 L, 15 volúmenes). Se añadió carbón vegetal (C-906 de Ecosorb, 20 % p/p, 46,1 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se retiró el carbón vegetal con un lecho de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto sin purificar se disolvió en acetato de etilo (576 mL, 2,5 volúmenes) y se concentró hasta obtener una suspensión espesa. Se añadió una disolución de acetato de etilo al 2 % en heptano (1,15 L, 5 volúmenes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con heptano (2-3 volúmenes) y se secó en condiciones de alto vacío a 35-40 °C durante 16 h para producir el compuesto deseado en forma de sólido blanquecino (109 g, 47 % de rendimiento). Se aisló un segundo lote del licor madre como se indica a continuación: el filtrado se concentró para dar lugar a un aceite sin purificar. Se añadió acetato de etilo (1 volumen). La disolución resultante se sembró con el producto aislado previamente y se enfrió a 0-5 °C durante 1 h. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con acetato de etilo:heptano frío (mezcla 1:1, <1 volumen). El sólido se secó como se ha descrito previamente y se combinó con el primer lote para producir (132 g, 57 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 337,8 $[M-1]^+$, 339,8 $[M+1]^+$, 341,8 $[M+3]^+$.

C. 7-Bromo-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una disolución de 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (500 mg, 1,47 mmol), ((trans)-4-metoxiciclohexil)metanamina (317 mg, 2,21 mmol) y diisopropiletil amina (0,77 mL, 4,42 mmol) en dimetilsulfóxido anhídrico (8,0 mL) se colocó en un recipiente de microondas (20 mL). La reacción se calentó a 150 °C durante 1 h. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se disolvió en ácido acético (30 mL) y se colocó en un tubo sellado. La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La disolución se enfrió, se concentró a presión reducida, se neutralizó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. Una purificación mediante cromatografía flash (acetato de etilo al 50 % en hexanos) dio lugar a un sólido naranja claro (400 mg, 1,12 mmol, 76 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 355,2 $[M+]^+$, 357,2 $[M+2]^+$.

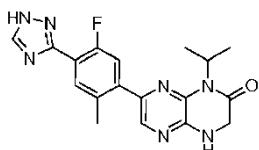
D. 1-((trans)-4-Metoxiciclohexil)metil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 7-bromo-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (2,71 g, 7,63 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (3,00 g, 9,15 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (882 mg, 0,76 mmol) en un tubo sellado cargado con dioxano anhídrico (40 mL) y se purgó con gas nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, se lavó el celite con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El material sin purificar se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo al 0-50 % en hexano) y las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar lugar a un sólido amarillo claro (2,32 g, 5,28 mmol, 69 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 441,1 $[M+1]^+$.

E. 5-(8-((trans)-4-Metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 1-((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,721 g, 1,64 mmol), 5-bromo-4-metilpicolinonitrilo (0,323 g, 1,64 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,150 g, 0,164 mmol), trietilamina (0,687 mL, 4,93 mmol), tri-ortho-toilfosfina (0,100 g, 0,328 mmol) y dimetilformamida (8 mL) en un recipiente de reacción sellado. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la reacción

durante 5 minutos y la reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-80 % en hexanos). Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título sin purificar usado directamente en la siguiente etapa (0,607 g, 1,55 mmol, 94 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 393,5 [M+1]⁺.

- 5 **F. 5-((trans)-4-Metoxiciclohexil)metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida.** Se combinó 5-((trans)-4-metoxiciclohexil)metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinonitrilo (0,607 g, 1,55 mmol), ácido trifluoroacético (2,0 mL, 26,0 mmol) y ácido sulfúrico (0,5 mL, 9,38 mmol) y se calentó a 65 °C durante 1 h. El pH de la reacción se ajustó a 10 con carbonato sódico y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas fueron recogidas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 % + TFA al 0,1 % TFA en H₂O + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones limpias fueron combinadas y condensadas a presión reducida y en condiciones de alto vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,425 g, 1,04 mmol, 67 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 411,5 [M+1]⁺.
- 10 **G. (Z)-N-((Dimetilamino)metilen)-5-((trans)-4-metoxiciclohexil)metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida.** Se combinó 5-((trans)-4-metoxiciclohexil)metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida (0,412 g, 1,00 mmol), dineopentilacetal de dimetilformamida (1,5 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) y se calentó a 85 °C durante 3h. La reacción se concentró haciendo pasar una corriente de nitrógeno a través del recipiente de reacción. El producto sin purificar fue usado directamente en la siguiente etapa (0,467 g, 1,00 mmol, 100 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 466,6 [M+1]⁺.
- 15 **H. 1-((trans)-4-Metoxiciclohexil)metil-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Se añadió (Z)-N-((dimetilamino)metilen)-5-((trans)-4-metoxiciclohexil)metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida (0,467 g, 1,00 mmol) a ácido acético (6 mL). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota a hidrazina (1,00 mL, 32 mmol). La reacción se dejó agitar y calentar a 25 °C durante 10 minutos. La reacción se concentró haciendo pasar una corriente de nitrógeno a través del recipiente de reacción. Se añadió agua (5 mL) y el producto se recogió mediante filtración y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-70 % + TFA en H₂O al 0,1 % + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones limpias fueron combinadas y se condensaron a presión reducida y se secaron en condiciones de alto vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,046 g, 0,106 mmol, 11 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ (ppm) 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,99 (d, *J*=7,03 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08 - 3,17 (m, 1H), 2,71 - 2,76 (m, 3H), 2,06 (br, s., 2H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 1,74 (br, s., 2H), 1,09 (d, *J*=11,32 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 435,5 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 7: 7-(5-Fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



- 35 **A. 2-(5-Bromo-3-(isopropilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo.** Se calentó una mezcla de 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (Ver Ejemplo 6.B) (1,5 g, 4,43 mmol), isopropilamina (0,17 g, 4,87 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,14 g, 8,84 mmol) y dimetilsulfóxido (10 mL) en un vial de reacción en un baño de aceite a 150 °C durante 16 h. Tras ser enfriado a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo) para dar lugar al compuesto del título (780 mg, 55,7 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 316,9 [M+1]⁺.

- 40 **B. 7-Bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Una mezcla de 2-(5-bromo-3-(isopropilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (780 mg, 2,26 mmol), metanol (5 mL) y TFA (10 mL) en un recipiente sellable se purgó con nitrógeno, se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 90 °C con un baño de aceite durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió metanol (10 mL) y el disolvente se eliminó a presión reducida nuevamente. Se añadió metanol (10 mL) y bicarbonato sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta alcanzar pH = 6 (en agua), el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (20 mL). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (20 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se concentró para dar lugar al producto sin purificar y se purificó mediante cromatografía de columna de sílice (acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo) para dar lugar al compuesto del título (360 mg, 39,4 % de rendimiento).

- 45 **C. 1-Isopropil-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Se combinó 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,5 g, 1,844 mmol), hexametildititina (0,725 g, 2,213 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,213 g, 0,184 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL) en un recipiente sellable con una barra

de agitación. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la disolución. El recipiente se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla turbia negra resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y la torta de filtración se lavó intensivamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20-80 % en hexanos) para dar lugar al producto deseado (0,49 g, 1,38 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de sólido blanco-amarillento. MS (ESI) m/z 357,4 [M+2]⁺.

D. 4-Bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida. Una disolución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (40 g, 190 mmol) en una mezcla de ácido sulfúrico (98 %) y TFA (v/v = 4:1, 480 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar lugar al compuesto del título (41 g, 95 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z 232,0 [M+1]⁺.

E. 4-Bromo-N-((dimetilamino)methilen)-2-fluoro-5-metilbenzamida. Una disolución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida (20 g, 86 mmol) en dimetilacetal de *N,N*-dimetil-formamida (200 mL) se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla resultante se concentró y se secó para dar lugar al producto deseado (24,6 g, 95 % de rendimiento) en la forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS (ESI) m/z 287,0 [M+1]⁺.

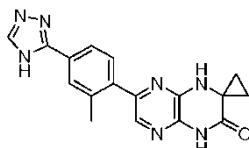
F. 3-(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol. A una disolución de 4-bromo-N-((dimetilamino)methilen)-2-fluoro-5-metilbenzamida (24,6 g, 86,2 mmol) en ácido acético (200 mL) se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (25 mL, 0,70 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, se lavó con agua (500 mL x 3) y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (15 g, 68 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z 256,0 [M+1]⁺.

G. 3-(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. Una disolución de 3-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol (15 g, 60 mmol), ácido tolueno-4-sulfónico (2,0 g, 12 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (20 g, 240 mmol) en tetrahidropurano (200 mL) se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 h. La mezcla resultante se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 1-25 % en éter de petróleo) para dar lugar al producto de triazol protegido (15 g, 75 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,83 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J*₁=2,4 Hz, *J*₂=9,6 Hz, 1H), 3,96 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,57 (m, 2H); MS (ESI) m/z 340,0 [M+1]⁺.

H. 7-(5-Fluoro-2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 1-isopropil-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (300 mg, 0,84 mmol), 3-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (428 mg, 1,26 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (56 mg, 0,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). La mezcla se desgasificó y se calentó a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Tras ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se partió entre acetato de etilo (15 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante TLC preparativa (15 % de metanol en diclorometano) para dar lugar al compuesto del título (200 mg, rendimiento del 52 %) en forma de sólido.

I. 7-(5-Fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una disolución de 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (200 mg, 0,44 mmol) en una disolución de hidrocloruro metanólico (20 mL, 2 M) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con una disolución saturada en agua de bicarbonato sódico (25 mL) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo). Las fracciones deseadas fueron combinadas y concentradas a presión reducida para dar lugar al compuesto del título (75 mg, 46 % de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 14,25 (br. S., 1H), 8,20 (br. S., 1H), 7,90 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (d, *J*=7,2, 6H); MS (ESI) m/z 368,2 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 8: 7'-(2-Metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona



A. 1-(3,5-Dibromopirazin-2-ilcarbamoyl)ciclopropil-carbamato de *terc*-butilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (4,37 g, 27,0 mmol) a una disolución agitada de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (4,93 g,

24,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) y diclorometano (12 mL) a temperatura ambiente. La mezcla amarilla transparente resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,54 mL, 49,0 mmol) seguido de 3,5-dibromopirazin-2-amina (9,29 g, 36,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C con un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 60 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se procesó en diclorometano y se purificó usando cromatografía flash (Biotage) (acetato de etilo al 5-60 % en hexano). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo al 15 % y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (5,349 g, 12,27 mmol, 50 % de rendimiento. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,92 (br. s., 1H), 8,76 (s, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 1,41 (s, 9H), 1,34 – 1,40 (m, 2H), 1,02 – 1,09 (m, 2H); MS (ESI) m/z 437,3 [M+1]⁺, 459,1 [M+Na]⁺.

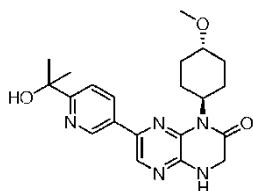
B. Bistrifluoroacetato de 1-amino-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida. Se añadió TFA (6,02 mL, 78 mmol) a una mezcla agitada de 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (3,410 g, 7,82 mmol) en diclorometano (20 mL). La disolución amarilla transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Todos los compuestos volátiles fueron retirados a presión reducida y el residuo se secó en condiciones de alto vacío a 40 °C para dar lugar al producto deseado (4,42 g, 7,85 mmol, 100 % de rendimiento) en la forma de un sólido cíereo amarillo. MS (ESI) m/z 337,1 [M+1]⁺.

C. 7'-Bromo-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona. Se combinó bistrifluoroacetato de 1-amino-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (0,394 g, 0,700 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,610 mL, 3,50 mmol) y 1,4-dioxano (6 mL) en un recipiente sellable con una barra de agitación. El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 110 °C durante 2 h. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-65 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas, neutralizadas con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida. Se recogió el sólido mediante filtración a vacío, se lavó intensamente con agua y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (0,141 g, 0,553 mmol, 79 % de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11,27 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 1,29 – 1,38 (m, 2H), 0,91 – 1,01 (m, 2H); MS (ESI) m/z 255,1 [M]⁺, 257,0 [M+2]⁺.

D. Trifluoroacetato de 7'-(2-metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona. Se combinó 3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (Ver Ejemplo 2.C) (0,201 g, 0,545 mmol), 7'-bromo-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona (0,139 g, 0,545 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)]ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,045 g, 0,054 mmol), carbonato sódico (1 M en agua, 1,635 mL, 1,635 mmol), 1,4-dioxano (1,2 mL) e isopropanol (0,4 mL) en un recipiente sellable con una barra de agitación. El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas fueron concentradas a presión reducida. El residuo se procesó en DMSO y metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-70 %, + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (0,109 g, 0,205 mmol, 38 % de rendimiento) en la forma de un sólido naranja. MS (ESI) m/z 418,4 [M+1]⁺.

E. 7'-(2-Metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona. Se añadió ácido clorídrico 6 N en agua (0,171 mL, 1,025 mmol) a una mezcla agitada de trifluoroacetato de 7'-(2-metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona (0,109 g, 0,205 mmol) en etanol (4 mL) a 80 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C usando un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-60 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas, neutralizadas con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mayor parte del disolvente fue eliminado a presión reducida. Se recogió el sólido mediante filtración a vacío, se lavó intensamente con agua y se secó en condiciones de alto vacío a 45 °C para dar lugar al producto deseado (0,027 g, 0,079 mmol, 39 % de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11,22 (br. s., 1H), 8,63 (br. s., 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (br. s., 1H), 2,43 (s, 3H), 1,29 – 1,38 (m, 2H), 0,95 – 1,04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 334,2 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 9: 7-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona



A. 2-(5-Bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo. Se combinó 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (Ver Ejemplo 6.B) (30,0 g, 88 mmol), trans-4-metoxiciclohexanamina (17,15 g, 133 mmol), N,N-diisopropiletilamina (30,8 mL, 177 mmol) y dimetilsulfóxido (70,8 mL) en un vial de reacción con

5 una barra de agitación y se calentó en un baño de aceite a 150 °C durante 16 h con agitación. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y los compuestos volátiles fueron eliminados a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de gel de sílice en un Biotage SP1 (acetato de etilo al 12 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y los compuestos orgánicos volátiles fueron eliminados a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo al 5 % en hexano. Se recogió el sólido mediante filtración a vacío, 10 se lavó con hexano y se secó a vacío para obtener el compuesto de etilo del título (15,37 g, 39,7 mmol, 44,8 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 387,0 [M]⁺, 389,0 [M+2]⁺.

B. 7-Bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. La siguiente reacción se dividió en 3 tubos sellados separados y se procesó por separado. A continuación el material se combinó tras la purificación. Se combinó 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (10 g, 25,7

15 mmol), metanol (10,5 mL, 259 mmol) y TFA (100 mL) en un recipiente sellado con una barra de agitación. El sistema se púrgó con nitrógeno y la mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 90 °C con un baño de aceite durante 18,5 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol y se eliminó todo el disolvente a presión reducida. Se añadió metanol (100 mL) y se eliminó todo el disolvente a presión reducida nuevamente. Se añadió metanol (100 mL) y bicarbonato sódico (12,4 g, 147 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta pH = 6 20 (en agua). La mezcla se concentró hasta casi sequedad. Se añadió agua (100 mL). Los sólidos marrones resultantes se recogieron mediante filtración a vacío y se lavaron con agua. Los sólidos marrones se disolvieron en metanol y acetonitrilo caliente y se purificaron usando cromatografía flash de columna C18 de fase inversa (acetonitrilo al 20-100 % en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta casi sequedad a presión reducida. Los sólidos fueron recogidos mediante filtración a vacío, se lavaron con agua y se 25 secaron en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (4,88 g, 14,3 mmol, 55 % de rendimiento) en la forma de un sólido de color tostado claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,66 (tt, *J* = 3,61, 12,20 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 1,56 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06 - 3,17 (m, 1H), 2,42 (qd, *J* = 3,51, 12,89 Hz, 2H), 2,10 (d, *J* = 10,93 Hz, 2H), 1,61 (d, *J* = 10,93 Hz, 2H), 1,10 - 1,24 (m, 2H); MS (ESI) m/z 341,3 [M]⁺, 343,1 [M+2]⁺.

C. 7-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (Ver Ejemplo 5.E) (9,43 g, 31,4 mmol), 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (10,02 g, 29,4 mmol), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) y diclorometano (2,398 g, 2,94 mmol) y N,N-dimetilformamida (25 mL) en un

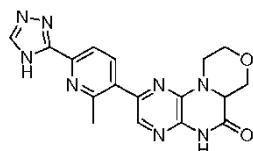
35 matraz de fondo redondo con una barra de agitación. Se extrajo la atmósfera del recipiente aplicando vacío y se reemplazó con gas nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 120 °C en atmósfera de nitrógeno durante 35 minutos. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía flash, se dividió en 4 columnas separadas (metanol al 2-15 % en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas y se eliminó la mayor parte del disolvente a presión reducida. La mezcla resultante se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-40 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos), dividida en 6 lotes. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas y se eliminó todo el acetonitrilo y parte del agua a presión reducida a 25 °C. La disolución amarilla restante se cargó en 40 50 g de resina de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después con hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto eluyó con el lavado de hidróxido amónico al 5 % en metanol y se concentró a presión reducida y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (4,85 g, 12,20 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de sólido-espuma rosado. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,03 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,34, 8,20 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,90 (tt, *J* = 3,71, 12,10 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (tt, *J* = 4,00, 10,84 Hz, 1H), 2,58 (qd, *J* = 2,93, 12,82 Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 10,15 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 10,93 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 - 1,35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398,3 [M+1]⁺; pf 196-198 °C (sin corregir).

D. 7-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (estrategia alternativa). Se combinó 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1 equivalente) e hidrocloruro de trans-4-metoxiciclohexanamina (1,5 eq.), NMP y DIEA y se calentó a 127 °C y se mantuvo la

45 temperatura durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfrió hasta 35 °C a lo largo de 4 h. El lote se transfirió a una mezcla de acetato de etilo y un 5 % de salmuera. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica que contenía el lote se lavó sucesivamente con un 5 % de salmuera y agua. La capa orgánica que contenía el lote se concentró mediante destilación a vacío hasta un volumen reducido, se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se

recogió mediante filtración a vacío. La torta de filtración se lavó con MTBE y el producto se secó a vacío para dar lugar a un rendimiento del 41 % en 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo. Se calentó una mezcla de 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo (1 eq.), agua y ácido fosfórico al 85 % (3:1) a 80 °C durante 1 h. Se mantuvo la calefacción durante 18 h para asegurar reacción completa. Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió a 25 °C y se filtró para dar lugar a un producto sin purificar en la forma de un sólido tostado. Los sólidos resultantes se lavaron con agua, se llevaron a suspensión en agua y se filtraron. La torta de filtración se lavó con agua hasta que el pH del filtrado estuvo entre 4 y 8. El material resultante se secó a vacío para dar lugar a un 89 % de rendimiento de 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 eq.), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trimetilsiloxi)propan-2-il)piridina (1 eq.), carbonato sódico (3 eq.) y PdCl₂(AmPhos)₂ (0,003 eq.) en isopropanol y se calentó a 70 °C durante 1,5 h. Un procesamiento y purificación estándar dio lugar al compuesto protegido con un 93 % de rendimiento. La desprotección usando condiciones estándar para la eliminación de un grupo trimetilsililo y el posterior aislamiento dio lugar al compuesto del título.

15 **Ejemplo de referencia 10: 9-(6-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)-2-metil-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona**



20 **A. 5-Bromo-6-metilpicolinonitrilo.** Se combinó 3,6-dibromo-2-metilpiridina (4,9 g, 19,53 mmol), cianuro de cobre (I) (1,75 g, 19,53 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 mL) en un recipiente sellable con una barra de agitación. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación que contenía agua y se separaron las capas. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en hexanos) para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido blanco (1,88 g, 9,54 mmol, 49 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 197,3 [M]⁺.

25 **B. 3-(3,5-Dibromopirazin-2-ilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo.** Se agitó una disolución de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-carboxílico (1,500 g, 6,49 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,578 g, 9,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) y diclorometano (6 mL) durante 4,5 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,260 mL, 12,97 mmol) seguido de 3,5-dibromopirazin-2-amina (3,28 g, 12,97 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 50 °C con un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 días. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía flash (acetato de etilo al 20-30-50 % en hexanos) para dar lugar al producto deseado (2,136 g, 4,58 mmol, 71 % de rendimiento) en la forma de un sólido-espuma ligeramente amarillo. MS (ESI) *m/z* 467 [M+1]⁺.

30 **C. 9-Bromo-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona.** Se disolvió 3-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (2,132 g, 4,57 mmol) en diclorometano (45 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se añadió TFA (9 mL) y la mezcla resultante de color amarillo claro se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se secó en condiciones de alto vacío a 45 °C para dar lugar a un aceite amarillo viscoso. El aceite amarillo se disolvió en isopropanol (húmedo) (50 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico (3,84 g, 45,7 mmol), acetato de paladio(II) (0,103 g, 0,457 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,239 mL, 1,372 mmol). La atmósfera del matraz se eliminó y se reemplazó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C con un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 mL). Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración a vacío, se lavaron intensamente con agua y dietil éter y se secaron en condiciones de alto vacío para producir el producto deseado con una pureza de ~90% (1,441 g, 5,05 mmol, 99 % de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 285 [M]⁺, 287 [M+2]⁺.

35 **D. 9-(1,1-Dimetil-1-estannaetil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona.** Se combinó 9-bromo-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona (0,30 g, 1,052 mmol), hexametilditina (0,414 g, 1,263 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,122 g, 0,105 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la disolución durante cinco minutos. El recipiente se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla turbia negra resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y la torta de filtración se lavó intensamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía flash Biotage (acetato de etilo al 20-80 % en hexanos) para

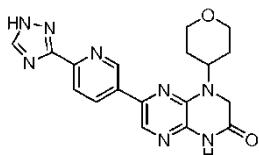
producir el producto deseado (0,350 g, 0,948 mmol, 90 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco-amarillento. MS (ESI) m/z 369,5 [M]⁺.

E. 6-Metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-9-il))piridin-2-carbonitrilo. Se colocó 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo (0,080 g, 0,406 mmol), 9-(1,1-dimetil-1-estannaetil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona (0,150 g, 0,406 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,041 g, 0,045 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,027 g, 0,089 mmol) y trietilamina (0,170 mL, 1,219 mmol) en un tubo sellado y se añadió N,N-dimetilformamida (2 mL). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante cinco minutos y la mezcla se selló y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla turbia negra resultante se diluyó con metanol, se filtró y la torta de filtración se lavó intensivamente con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía flash Biotage (acetato de etilo al 50-100 % en hexanos) para dar lugar al producto deseado (0,117 g, 0,363 mmol, 89 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 323,5 [M+1]⁺.

F. 6-Metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-9-il))piridin-2-carboxamida. Se colocó 6-metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-9-il))piridina-2-carbonitrilo (0,18 g, 0,558 mmol) en un matraz de fondo redondo y, mientras se agitaba, se añadió una mezcla de TFA (1,6 mL) y ácido sulfúrico (0,4 mL). La suspensión resultante se dejó agitando durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre hielo y el exceso de ácido fue neutralizado cuidadosamente con hidróxido de potasio. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al compuesto del título (0,153 g, 0,450 mmol, 81 % de rendimiento) en la forma de un sólido rojo. MS (ESI) m/z 341,5 [M+1]⁺.

G. 9-(6-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)-2-metil-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona. Se colocó 6-metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-9-il))piridin-2-carboxamida (0,159 g, 0,467 mmol), dineopentil acetal de N,N-dimetilformamida (2 mL, 8,85 mmol) y dimetilsulfóxido (0,5 mL) en un matraz y se calentó a 85 °C durante 1 h. La disolución se diluyó con ácido acético (5 mL, 87 mmol) y se añadió gota a gota hidrazina (0,468 mL, 14,90 mmol). La reacción se dejó agitando a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico. A continuación la disolución se extrajo con acetato de etilo tres veces, se concentró a presión reducida y se purificó usando HPLC semi-preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-50 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 20 minutos) para dar lugar al compuesto del título (0,03 g, 0,082 mmol, 17,63 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,96 - 8,04 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 4,33 (dd, *J*=3,71, 10,74 Hz, 1H), 4,15 - 4,23 (m, 2H), 3,98 (dd, *J*=3,51, 11,71 Hz, 1H), 3,51 - 3,63 (m, 2H), 2,89 - 2,99 (m, 1H), 2,70 (s, 3H); MS (ESI) m/z 365,5 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 11: **6-(6-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona**



A. 6-Bromo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. A una disolución de *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-iodoacetamida (Ver Ejemplo 5.B) (6,6 g, 15,8 mmol) y diisopropiletilamina (4,0 g, 31,6 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se le añadió tetrahidro-2H-piran-4-amina (6,4 g, 63,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 5-20 % en éter de petróleo) para dar lugar al compuesto del título (1,98 g, 40 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 313,1 [M+1]⁺.

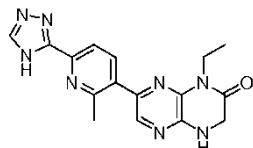
B. 4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla desgasificada de 6-bromo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1,98 g, 6,35 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,45 g, 1,27 mmol) y hexametildititina (4,0 g, 12,7 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo) para producir el producto (1,07 g, 42,3 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 399,1 [M+1]⁺.

C. 6-(6-(1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla de 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 eq.), 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-ilpiridina (1,2 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,1 eq.), tri-o-tolilfosfina (0,2 eq.), trietilamina (3 eq.) y *N,N*-dimetilformamida se calentó a 95 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Tras concentrar y purificar mediante cromatografía se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 39 %. MS (ESI) m/z 463,1 [M+1]⁺.

D. 6-(6-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla de 6-(6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-

5 dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en disolución de hidrocloruro metanólico se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al producto sin purificar, que se lavó con *N,N*-dimetilformamida para producir el compuesto del título en forma de sal de hidrocloruro con un 34 % de rendimiento. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 11,44 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,59 (d, J =8,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 4,70 (t, J =10 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,51 (t, J =11,2 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (d, J =12,8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 379,1 [M+1] $^+$.

Ejemplo 12: 1-Etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona

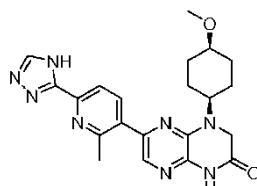


10 **A. 7-Bromo-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.** Una mezcla de 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (Ver *Ejemplo 6.B*) (1 eq.), hidrocloruro de etilamina (3,1 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (4 eq.) en N-metil pirrolidinona se calentó a 105 °C en atmósfera de nitrógeno durante 14 h. Un procesamiento estándar en acetato de etilo/agua dio lugar al producto sin purificar con un 77 % de rendimiento. Este material se usó sin ninguna purificación adicional. Se combinó el 2-(5-bromo-3-(etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo sin purificar y ácido acético en metanol. La mezcla de reacción se sometió a refluo a 60-62 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h.

15 La reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con metanol y se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se trató con carbonato sódico y se agitó durante 10 minutos hasta pH ~ 7. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y una purificación en un cartucho de gel de sílice usando (acetato de etilo al 0-40 % en hexanos) dio lugar al producto en forma de sólido tostado. Adicionalmente, la torta de filtración se suspendió en agua para eliminar el carbonato potásico. El producto sólido restante se recogió mediante filtración. El proceso dio lugar a un rendimiento combinado del 75 %.

20 **B. 1-Etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.** Una mezcla de 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1 eq.), bis(pinacolato)diboro (1,05 eq.), acetato potásico (2 eq.), carbonato potásico (3 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,1 eq.) en dioxano anhídro se desgasificó y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a <40 °C y se añadió 7-bromo-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona (1 eq.), agua y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,05 eq.). La mezcla se desgasificó y se calentó a 65-70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfrió a <40 °C, se diluyó con agua y acetato de etilo. Un procesamiento estándar en acetato de etilo/agua, seguido de cromatografía en columna flash (metanol al 0-5 % en diclorometano) dio lugar al compuesto del título con un rendimiento del 57 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,99 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,05 (q, J = 6,77 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,03 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 337,6 [M+1] $^+$.

Ejemplo de referencia 13: 4-((*cis*)-4-Metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona



35 **A. 5-Bromo-6-metilpicolinamida.** Una disolución de 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo (1,8 g, 9,14 mmol) en una mezcla de TFA y ácido sulfúrico (30 mL, 4:1, V/V) se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó con agua y se secó para dar lugar al producto deseado en la forma de un sólido blanco (1,0 g, 4,65 mmol, 54 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 217,1 [M+2] $^+$.

40 **B. 3-Bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina.** Se combinó 5-bromo-6-metilpicolinamida (1 g, 4,65 mmol) y dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL con una barra de agitación y se calentó a 85 °C con un condensador de refluo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se secó a vacío para dar lugar a un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificar. El residuo se diluyó con ácido acético (10 mL) y se añadió hidrazina (2,5 mL, 70,3 mmol) gota a gota y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el producto deseado en la forma de un sólido blanco. El filtrado acuoso se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida hasta casi sequedad para producir material adicional. La combinación de dos lotes proporcionó el producto deseado (0,7 g, 2,9 mmol, 63 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 241,1 [M+2] $^+$.

C. 3-Bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Se disolvió 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,7 g, 2,93 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,493 g, 5,86 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). Se añadió TFA (3,34 mg, 0,029 mmol) y la disolución resultante se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se vertió en un embudo decantador que contenía agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. Una cromatografía flash (acetato de etilo al 0-60 % en hexano) dio lugar al producto deseado en la forma de un sólido blanco (0,40 g, 1,23 mmol, 42 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 325,1 [M+2]⁺.

D. Hidrocloruro de (cis)-4-metoxiciclohexanamina. A un matraz de fondo redondo, en atmósfera de nitrógeno, se añadió (cis)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (7,8 g, 36,2 mmol) y se suspendió en tetrahidrofurano anhídrico (181,0 mL) y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió hidruro sódico (2,174 g, 54,3 mmol) y la disolución resultante se dejó agitando durante 5 minutos. A un segundo matraz en atmósfera de nitrógeno se añadió yoduro de metilo (2,265 mL, 36,2 mmol) y se suspendió en tetrahidrofurano anhídrico (10,0 mL). La disolución de yoduro de metilo en tetrahidrofurano se añadió gota a gota lentamente a un primer matraz a lo largo de 3 minutos. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida y se partieron entre acetato de etilo (3X) y agua. Las fracciones orgánicas fueron reunidas, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y condensadas a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 25-50 % en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida seguido de la adición de ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 23,5 mL). La disolución resultante se calentó a 40 °C durante 1 h y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida para producir el compuesto del título (6,0 g, 36,2 mmol, 100 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 130,1 [M+1]⁺.

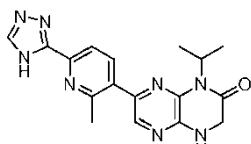
E. 6-Bromo-4-((cis)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. A una disolución de N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-iodoacetamida (Ver *Ejemplo 5.B*) (1,0 g, 2,376 mmol) y diisopropiletilamina (1,038 mL, 5,94 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió hidrocloruro de (cis)-4-metoxiciclohexanamina (0,413 g, 2,495 mmol). La disolución se agitó a 55 °C durante 3 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,442 g, 1,29 mmol, 55 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 341,3 [M]⁺, 343,3 [M+2]⁺.

F. 4-((cis)-4-Metoxiciclohexil)-6-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 6-bromo-4-((cis)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,442 g, 1,295 mmol), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0,225 g, 0,194 mmol) y hexametilditina (0,322 mL, 1,554 mmol) en dioxano (5 mL). La disolución se purgó con gas nitrógeno y se calentó a 90 °C en un tubo tapado con rosca durante 3 h. La disolución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna Biotage (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para producir el compuesto del título (0,356 g, 0,837 mmol, 65 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 426,5 [M+1]⁺, 427,5 [M+1]⁺.

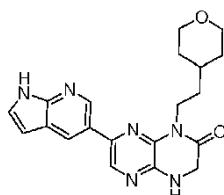
G. 4-((cis)-4-Metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 4-((cis)-4-metoxiciclohexil)-6-(trimetilestanni)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,292 g, 0,687 mmol), 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,244 g, 0,756 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,063 g, 0,069 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,042 g, 0,137 mmol), trietilamina (0,287 mL, 2,061 mmol) y dimetilformamida (5,0 mL) en un matraz tapado con rosca y se calentó a 95 °C durante 1 h. La disolución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía Biotage (acetato de etilo al 0-80 % en hexanos seguido de metanol al 0-10 % en acetato de etilo) para producir el compuesto del título (0,279 g, 0,687 mmol, 80 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 505,6 [M+1]⁺.

H. 4-((cis)-4-Metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se diluyó 4-((cis)-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,279 g, 0,553 mmol) con etanol (15 mL) y cloruro de hidrógeno (4,0 N en dioxanos, 5 mL). La disolución se agitó a 75 °C durante 1 h y a 80 °C durante 2 h. La disolución se condensó en una suspensión y se diluyó con etanol y se sometió a ultrasonidos. El precipitado se filtró y se lavó con más etanol seguido de acetonitrilo. El sólido sin purificar se purificó usando HPLC semi-preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos) para producir el compuesto del título (0,040 g, 0,095 mmol, 17 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,88 - 8,13 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (br. s., 1H), 3,22 - 3,32 (m, 66H), 2,73 (s, 3H), 2,08 (br. s., 2H), 1,91 (br. s., 2H), 1,56 (br. s., 4H); MS (ESI) m/z 421,2 [M+1]⁺; pf 192-195 °C.

Ejemplo 14: 1-Isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



- 5 **A. 1-Isopropil-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Se combinó 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (Ver *Ejemplo 7.B*) (0,5 g, 1,844 mmol), hexametildititina (0,725 g, 2,213 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,213 g, 0,184 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la disolución. El recipiente se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla turbia negra resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y la torta de filtración se lavó intensivamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía flash de columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20-80 % en hexanos) para producir el producto deseado (2,410 g, 77 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco amarillento. MS (ESI) m/z 357,4 [M+2]⁺.
- 10 **B. 1-Isopropil-7-(2-metil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** A un matraz se añadió 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,446 g, 1,380 mmol), 1-isopropil-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,490 g, 1,380 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,139 g, 0,152 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,092 g, 0,304 mmol), trietilamina (0,577 mL, 4,14 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minuto y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se aclaró con metanol y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-80 % en hexanos, seguido de metanol al 0-10 % en diclorometano) para producir el producto deseado (0,40 g, 0,921 mmol, 66.7 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 435,5 [M+1]⁺.
- 15 **C. 1-Isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** A una mezcla agitada de 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,400 g, 0,921 mmol) en etanol (40 mL) a 50 °C se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,381 mL, 5,52 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La suspensión se concentró a presión reducida y el sólido resultante se procesó en dimetilsulfóxido y se purificó usando cromatografía de gel de sílice (metanol saturado en amoníaco al 0-10 % en diclorometano) para producir el compuesto del título (0,200 g, 0,571 mmol, 62,0 % de rendimiento) en la forma de un sólido marrón rojizo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,10 (br. s., 1H), 8,01 (br. s., 2H), 7,92 (s, 1H), 5,26 (quin, *J* = 6,93 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,58 (d, *J* = 5,08 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,64 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 351,5 [M+1]⁺.
- 20 **D. 1-Isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (estrategia alternativa).** Se combinó 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 eq.), bis(pinacolato)diboro (1 eq.), acetato potásico (3 eq.) y bis(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (0,01 eq.) en dioxano, se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 95 °C en atmósfera de nitrógeno. Una dilución con acetato de etilo, filtración a través de Celite, concentración, trituración con acetato de etilo y hexanos, filtración y secado dieron lugar al éster de boronato con un 60 % de rendimiento. Se combinó 3-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilato de terc-butilo (1 eq.), 1-isopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1,2 eq.), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,05 eq.), carbonato sódico (3 eq.) en dimetil acetamida y agua (3:1). La mezcla se desgasificó y se calentó a 100 °C durante una noche. Un procesamiento estándar con acetato de etilo/agua y una posterior trituración en acetato de etilo dieron lugar al producto deseado con un 41 % de rendimiento.
- 30 **Ejemplo de referencia 15: 7-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona**
- 35
- 40



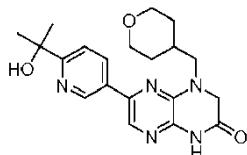
- 45 **A. 2-(5-Bromo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo.** Se colocó 2-(3-5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (Ver *Ejemplo 6.B*) (1,0 g, 2,95 mmol) y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (0,381 g, 2,95 mmol) en un vial de microondas, se añadió dimetilsulfóxido (2 mL) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150 °C durante 3600 s. La mezcla de reacción sin purificar se purificó usando cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 33 % en hexanos) para producir el compuesto del título (0,5 g, 1,3 mmol, 44 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 387,1 [M]⁺, 389,1 [M+2]⁺.
- 50 **B. 7-Bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Se combinó 2-(5-bromo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (0,5 g, 1,291 mmol) y ácido clorhídrico (6 M en agua, 0,215 mL, 1,291 mmol) en etanol (2 mL) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 100 °C durante 2400 s. La mezcla de reacción se concentró y se purificó

usando cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 33 % en hexanos) para producir el compuesto del título (rendimiento cuantitativo). MS (ESI) m/z 341,1 [M]⁺, 343,1 [M+2]⁺.

C. 1-(2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se colocó 7-bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,4 g, 1,29 mmol), hexametilditina (0,57 g, 1,75 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,2 g, 0,176 mmol) en un tubo sellado con 1,4-dioxano (5 mL). El matraz se evacuó, se llenó de nitrógeno, se selló y se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se sometió a ultrasonidos con un pequeño volumen de mezcla de disolventes (50 % de hexano en acetato de etilo) y se aisló mediante filtración para producir el compuesto del título (0,34 g, 0,8 mmol, 54,6 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 427 [M+2]⁺.

D. 7-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1,0 g, 2,352 mmol), 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,556 g, 2,82 mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,237 g, 0,259 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,158 g, 0,518 mmol) y trietilamina (0,984 mL, 7,06 mmol) en un tubo sellado, se añadió dimetilformamida (5 mL). Se extrajo la atmósfera del recipiente a vacío y se reemplazó con gas nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo. El lavado y el filtrado se combinaron y se concentraron hasta casi sequedad. El sólido resultante se disolvió en metanol caliente, se filtró a través de Celite y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-80 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones limpias se recogieron, se neutralizaron con hidróxido amónico y se concentraron hasta sequedad. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al compuesto del título (0,10 g, 0,264 mmol, 11,2 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,71 (br. s., 1H), 8,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,49 (d, J = 10,54 Hz, 2H), 6,48 (br. s., 1H), 4,18 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 12,89 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 11,13 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 12,49 Hz, 2H), 1,60 (br. s., 3H), 1,24 (d, 2H); MS (ESI) m/z 379,2 [M+1]⁺; pf 255-258 °C.

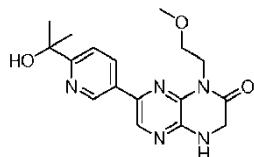
Ejemplo de referencia 16: 6-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 6-Bromo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se colocó N-(3-5-Dibromopirazin-2-il)-2-iodoacetamida (Ver *Ejemplo 5.B*) (8,0 g, 19,01 mmol), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (2,63 g, 22,81 mmol) y diisopropiletilamina (6,64 mL, 38,0 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 mL, se suspendió en acetonitrilo (80,0 mL) y se calentó a 40 °C durante 16 h. El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo seguido de hexanos y se secó a vacío para producir el compuesto del título (4,89 g, 14,95 mmol, 79 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 327,4 [M]⁺, 329,5 [M+2]⁺.

B. 6-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 6-bromo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (35,98 g, 110 mmol), 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (Ver *Ejemplo 5.E*) (33,0 g, 110 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) complejo con diclorometano (1:1) (8,05 g, 11,00 mmol) en un tubo sellado y se suspendió en N,N-dimetilformamida (288 mL). A continuación la reacción se calentó hasta 125 °C durante 2 h. La reacción se enfrió ligeramente y se vertió aún caliente en una columna de gel de sílice y se purificó usando un sistema Biotage SP1 ((metanol al 5 % en acetato de etilo) al 0-100 % en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo al 20 % en hexanos seguido de varios lavados con etanol desnaturizado. El sólido ligeramente amarillo se secó a presión reducida para producir el compuesto deseado (15,08 g, 39,3 mmol, 35,8 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,32 (s, 1H), 9,07 (d, J=1,56 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=8,59, 2,34 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,20 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,83 (d, J=2,73 Hz, 2H), 3,51 (d, J=7,42 Hz, 2H), 3,27 (t, J=11,32 Hz, 2H), 2,09 (br. s., 1H), 1,61 (d, J=11,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 6 H), 1,24 - 1,38 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 384,2 [M+1]⁺; pf 268 - 269 °C.

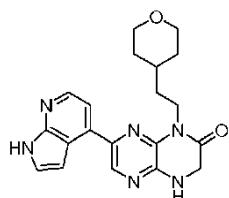
Ejemplo 17: 7-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 7-Bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se suspendió 2-(3,5-dibromopirazin-2-ylamino)acetato de etilo (Ver *Ejemplo 1.C*) (1 eq.), 2-metoxietanamina (1 eq.), diisopropiletilamina (3 eq.), en dimetilsulfóxido y se calentó en un reactor de microondas Emrys Biotage a 150 °C durante 1 h. Un procesamiento estándar con acetato de etilo/agua dio lugar al material sin purificar, que fue suspendido en ácido acético al 99,7 %. La reacción se selló, se calentó a 120 °C y se dejó agitando durante 2 h. La reacción se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se juntaron y se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato sódico, seguido de salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Una concentración y un tratamiento cromatográfico en columna flash (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) dieron lugar al producto deseado con un rendimiento del 27 % en las dos etapas. MS (ESI) m/z 287,4 [M]⁺, 289,4 [M+2]⁺.

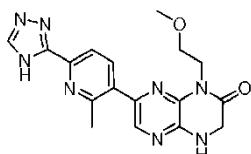
B. 7-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se suspendió 7-bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 eq.), 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (Ver *Ejemplo 5.E*) (1 eq.) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,2 eq.) en dimetilformamida. La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 140 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y la suspensión púrpura resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice ((metanol al 5 % en acetato de etilo) al 0-100 % en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. El sólido se trituró en acetato de etilo al 5 % en hexanos y se lavó con hexanos para producir el producto deseado con un rendimiento del 38 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,02 (d, J =1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (dd, J =8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J =0,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,28 (t, J =6,2 Hz, 2H), 4,20 (d, 2H), 3,60 (t, J =6,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 344,3 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 18: 7-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-3,4-dihidro-1H-pirazino[2,3-b]-pirazin-2-ona



A. 7-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-3,4-dihidro-1H-pirazino[2,3-b]pirazin-2-ona. Una mezcla de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (Ver *Ejemplo 15.C*) (1 eq.), éster *terc*-butílico de ácido 4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (1 eq.), tris(dibencilidenoacetona) paladio (0,13 eq.), tri-*o*-tolilfosfina (0,25 eq.) y trietilamina (2,8 eq.) en dioxano anhídrico se purgó, se desgasificó durante 2 minutos y se agitó a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3-4 h. Tras completarse la reacción, determinado por TLC, los compuestos volátiles fueron eliminados a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar lugar al producto deseado con un rendimiento del 35 %. MS (ESI) m/z 479,7 [M+1]⁺. Se agitó 4-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahydropyrazino[2,3-b]pirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxylato de *terc*-butilo en una disolución de hidrocloruro metanólico a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, determinado por TLC, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice para dar lugar al compuesto del título con un rendimiento del 63 %. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 11,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, J =4,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 6,97 (q, J =1,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,14 (t, J =7,6 Hz, 2H), 3,81 (dd, J ₁=2,4 Hz, J ₂=11,2 Hz, 2H), 3,25 (d, J =10,8 Hz, 2H), 1,67 (d, J =13,2 Hz, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,22 (m, 2H); MS(ESI): m/z 379,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 19: 1-(2-Metoxietil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 1-(2-Metoxietil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 7-bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (Ver *Ejemplo 17.A*) (0,5 g, 1,741 mmol), 1,1,1,2,2,2-

hexametildiestannano (0,856 g, 2,61 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,201 g, 0,174 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y se calentó a 140 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Una cromatografía flash (acetato de etilo al 0-30 % en hexano) dio lugar al producto deseado en forma de aceite transparente (0,5 g, 1,34 mmol, 77 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 373,0 [M+2]⁺.

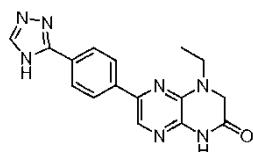
5 **B. 1-(2-Metoxietil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Se combinó 1-(2-metoxietil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,5 g, 1,348 mmol), 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,436 g, 1,348 mmol), tris(dibencilidinacetona) dipaladio(0) (0,123 g, 0,135 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,082 g, 0,270 mmol), trietilamina (0,584 mL, 4,04 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 mL) en un matraz sellable de 75 mL, se retiró la atmósfera del matraz y se reemplazó con nitrógeno. La mezcla se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con metanol y dimetilsulfóxido, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-30 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto limpio se hicieron pasar a través de una columna de extracción en fase sólida Phenomenex Strata-X-C. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol e hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto eluyó con el eluyente hidróxido amónico al 5 % en metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter etílico en hexano para preparar un polvo fino y se secó a vacío a 50 °C para producir el producto deseado (0,05 g, 0,136 mmol, 10 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,10 (br. s., 1H), 7,98 (br. s., 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (br. s., 1H), 4,13 – 4,28 (m, 4H), 3,55 (t, *J*=6,25 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,70 (br. s., 3H); MS (ESI) m/z 367,2 [M+1]⁺.

10

15

20

Ejemplo de referencia 20: Hidrocloruro de 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



25 **A. 6-Bromo-4-etyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** A una disolución de 2-bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (Ver Ejemplo 4.A) (1 eq.) y diisopropiletilamina (3 eq.) en acetonitrilo se añadió hidrocloruro de etanamina (1,05 eq.). La disolución se dejó calentar hasta 70 °C durante 30 minutos. La disolución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-75 % en hexanos) para producir el compuesto del título con un rendimiento del 36 %. MS (ESI) m/z 257,5 [M]⁺, 259,4 [M+2]⁺.

30 **B. 4-Etil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Se combinó 6-bromo-4-etyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1,1 eq.), 4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (1 eq.) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) diclorometano (0,05 eq.) en 1,4-dioxano seguido de la adición de carbonato sódico (3 eq.) en agua. La disolución se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120 °C durante 30 minutos. La disolución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna (metanol al 0-10 % en acetato de etilo) para producir el compuesto del título con un rendimiento del 45 %. MS (ESI) m/z 406,6 [M+1]⁺.

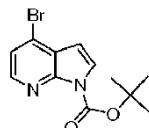
35

40 **C. Hidrocloruro de 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-4-etyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.** Se trató 4-etyl-6-(4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en etanol con cloruro de hidrógeno 2 N en dioxano. La disolución se agitó a 75 °C durante 1h. La disolución se condensó parcialmente y se enfrió. Se añadió etanol frío a la suspensión y el precipitado resultante se filtró y se lavó con más etanol frío, seguido de hexanos, para dar lugar al compuesto del título como una sal de hidrocloruro con un rendimiento del 82 %). RMN de ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ (ppm) 9,18 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=8,59 Hz, 2H), 8,04 – 8,09 (m, 3H), 7,66 – 7,74 (m, 1H), 7,58 – 7,64 (m, 1H), 4,24 (s, 2 H), 3,74 (q, *J*=7,03 Hz, 2H), 1,29 (t, *J*=7,03 Hz, 4H), 0,79 – 0,98 (m, 4H); MS (ESI) m/z 322,2 [M+1]⁺.

SÍNTESIS DE BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN

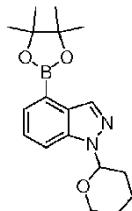
45 Se prepararon los siguientes bloques de construcción y se usaron en las preparaciones descritas en la presente memoria, o en variaciones de las mismas conocidas en la técnica.

4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A. 4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Una disolución de anhídrido sulfónico de trifluorometilo (9,3 g, 33 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3 g, 22 mmol) y bromuro de tetrabutil amonio (10,8 g, 33 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo añadiendo agua y se neutralizó con hidróxido sódico 1 N hasta pH = 7. La mezcla resultante se extrajo dos veces con una mezcla de cloruro de metileno e *i*-propanol (30 mL, $V_m:V_p = 4:1$). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 0-30 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 15 minutos) para producir el compuesto del título (1,5 g, 34,3 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 196,8 [M+1]⁺, 198,8 [M+3]⁺.

- 5 **B. 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** Se agitó una mezcla de 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (250 mg, 1,26 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (302 mg, 1,38 mmol), dimetil-piridin-4-il-amina (7,6 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (127 mg, 1,26 mmol) en cloruro de metileno anhídrico (15 mL) a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completar la reacción, indicado por TLC, se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 9-25 % en éter de petróleo) para dar lugar al producto deseado (230 mg, 61 % de rendimiento) en la forma de un aceite. MS (ESI) m/z 242,9 [M-56+1]⁺.
- 10 **1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol**
- 15

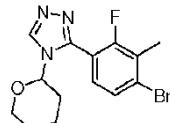


- 20 **A. 4-Bromo-1H-indazol.** A una disolución de 3-bromo-2-metilanilina (5 g, 27 mmol) en cloroformo (1 mL) se le añadió anhídrido acético (5 g, 27 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió acetato de potasio (0,75 g, 7,8 mmol) y nitrito de isoamilo (0,78 g, 58 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a refluxo durante 18 h. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadió agua (0,65 mL). La mezcla se concentró, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado (1 mL) y se calentó a 50 °C durante 2 h. Tras ser enfriada a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico (50 %) hasta alcanzar pH = 10. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró, se evaporó y se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo) para producir el producto deseado (2,69 g, 34 % de rendimiento) en forma de sólido. MS (ESI): m/z 197,0 [M+1]⁺.
- 25

- 30 **B. 4-Bromo-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol.** Se calentó una disolución de 4-bromo-1*H*-indazol (1,82 g, 9,24 mmol), 3,4-dihidro-2*H*-piran (1,55 g, 18,48 mmol) y ácido tolueno-4-sulfónico (0,26 g, 1,39 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (40 mL) a 80 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo) para producir el compuesto del título (2,13 g, 81 % de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 280,9 [M+1]⁺.

- 35 **C. 1-(Tetrahidro-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol.** Una mezcla desgasificada de 4-bromo-1-(tetrahidropiran-2-il)-1*H*-indazol (2,13 g, 7,45 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,73 g, 14,9 mmol), fosfato potásico (2,70 g, 12,67 mmol), acetato de paladio (0,174 g, 0,75 mmol) y trifenilfosfina (0,59 g, 2,24 mmol) en 1,2-dimetoxi-etano (50 mL) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10-30 % en éter de petróleo) para dar lugar al producto (1,83 g, 74 % de rendimiento) en forma de sólido. MS (ESI): m/z 329,2 [M+1]⁺.
- 40

3-(4-Bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol



- 45 **A. 4-Bromo-3-fluoro-2-metilanilina.** A una disolución agitada de 3-fluoro-2-metilanilina (25 g, 200 mmol) en ácido acético (140 mL) a 0-5 °C se le añadió bromuro de hidrógeno (100 mL, 200 mmol), después se añadió gota a gota lentamente dimetil sulfóxido (72 mL) (la reacción es exotérmica y una temperatura superior a 5-15 °C produce dibromoisoámeros). La mezcla se agitó a 5-15 °C durante 12 h (la mezcla se convirtió en una disolución transparente). La disolución resultante se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con hidróxido sódico y a continuación con

bicarbonato sódico hasta obtener pH 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. Una cromatografía flash (acetato de etilo al 0-10 % en hexano) dio lugar al producto deseado en la forma de un sólido blanco (23,3 g, 114 mmol, 57 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,11 (t, J =8,20 Hz, 1H), 6,35 (d, J =8,98 Hz, 1H), 3,72 (br. s., 2H), 2,07 (d, J =1,95 Hz, 3H).

5 **B. 4-Amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo.** Se calentó una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-2-metilanilina (23 g, 113 mmol) y cianuro de cobre (20,19 g, 225 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 mL) a 140 °C durante 7h. Una vez enfriada la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró y se vertió en un embudo decantador que contenía agua y acetato de etilo (1:1). Se separaron las capas y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Una cromatografía flash (acetato de etilo al 0-50 % en hexano) dio lugar al producto deseado (11,4 g, 76 mmol, 67 % de rendimiento) en la forma de un sólido marrón. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,22 (t, 1H), 6,45 (d, J =8,59 Hz, 1H), 4,23 (br. s., 2H), 2,07 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 151,1 [M+1] $^+$.

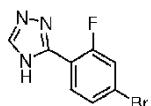
10 **C. 4-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo.** Una mezcla de dimetil sulfóxido (400 mL) y nitrito potásico (22,67 g, 266 mmol) se agitó para disolver el nitrito potásico y se añadió 4-amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (10 g, 66,6 mmol) y bromuro de cobre(I) (1,911 g, 13,32 mmol). Se añadió gota a gota una disolución acuosa al 48 % de bromuro de hidrógeno (33 mL, 266 mmol), se diluyó con dimetil sulfóxido (200 mL), se añadió gota a gota y la reacción se agitó durante 2h. Tras alcanzar una conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se neutralizó hasta pH 7 con hidróxido sódico concentrado frío. El sólido resultante se recogió mediante filtración para dar lugar al producto deseado (11,4 g, 53,3 mmol, 80 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,47 (d, J =9,37 Hz, 1H), 7,33 (t, 1H), 2,39 (d, J =2,34 Hz, 3H).

15 **D. 4-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzamida.** Se agitó 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (11 g, 51,4 mmol) en una mezcla de 100 mL de TFA-ácido sulfúrico (4:1, V/V) a 40 °C durante 16 h. Tras alcanzar una conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El sólido resultante se retiró mediante filtración y se lavó con agua y se secó para dar lugar al producto deseado (11,24 g, 48,4 mmol, 94 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 234,1 [M+2] $^+$.

20 **E. 3-(4-Bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol.** Se combinó 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzamida (11 g, 47,4 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (60 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL con una barra de agitación y se calentó a 55 °C con un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se secó a vacío para dar lugar a un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificar. El residuo se diluyó con ácido acético (60 mL) a 0 °C y se vertió monohidrato de hidrazina (20 mL) gota a gota y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5 h. Tras alcanzar una conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se neutralizó hasta pH 7 con hidróxido sódico concentrado enfriado en hielo. Los sólidos resultantes fueron recogidos mediante filtración a vacío. El sólido se disolvió en acetato de etilo (400 mL) y se agitó durante 15 minutos, se filtró el sólido insoluble, el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a presión reducida y se secó a vacío para dar lugar a un sólido puro marrón (4,3 g, 16,79 mmol, 35 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,12 (s, 1H), 7,97 (t, J =8,00 Hz, 1H), 7,52 (d, J =8,59 Hz, 1H), 2,44 (d, 3H).

25 **F. 3-(4-Bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol.** Se añadió ácido metanosulfónico (0,090 mL, 1,390 mmol) a una disolución agitada de 3-(4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol (7,0 g, 27,3 mmol) y 3,4-dihidro-2H-piran (12,68 mL, 139 mmol) en tetrahidrofurano (33 mL). La mezcla resultante se agitó a 85 °C con un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía flash (acetato de etilo al 20-30-50 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar lugar al producto deseado (8,8 g, 95 % de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 340,0 [M] $^+$.

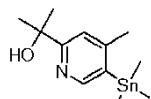
3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol



30 **A. 4-Bromo-2-fluorobenzamida.** Una disolución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (10,0 g, 50,0 mmol) en una mezcla de 70 mL de TFA (56,0 mL, 727 mmol)-ácido sulfúrico (14,0 mL, 263 mmol) (4:1 V/V) se agitó a 40 °C durante 16 h. La reacción se vertió aún caliente sobre agua con hielo. El producto precipitó y el sólido se filtró y se secó para dar lugar a 4-bromo-2-fluorobenzamida (9,53 g, 43,7 mmol, 87 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 218,1 [M] $^+$, 220,1 [M+2] $^+$.

B. 3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol. Se combinó 4-bromo-2-fluorobenzamida (9,53 g, 43,7 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (75,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL y se purgó con nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo a 85 °C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se secó a vacío para producir un aceite amarillo. El aceite se suspendió en ácido acético concentrado (75,0 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (21,88 g, 437 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se vertió en caliente sobre hielo frío y se extrajo con diclorometano (3x200 mL). Los compuestos orgánicos volátiles fueron eliminados a presión reducida para dar lugar a 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol (7,20 g, 29,7 mmol, 68,1 de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 241,9 [M]⁺, 243,9 [M+2]⁺.

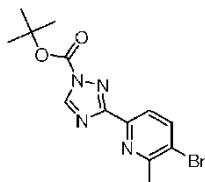
10 **2-(4-Metil-5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol**



A. 2-(5-Bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol. Se disolvió 2,5-dibromo-4-metilpiridina (4,0 g, 15,94 mmol) en tolueno (60,0 mL) y la reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota butillitio (7,01 mL, 17,54 mmol) y la reacción se dejó agitando durante 30 minutos. A continuación se añadió acetona (4,69 mL, 63,8 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo (3x200 mL) y se lavó con agua seguido de salmuera. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El compuesto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para dar lugar a 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol (2,33 g, 10,13 mmol, 63,5 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 230,3 [M]⁺, 232,3 [M+2]⁺.

B. 2-(4-Metil-5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol. Se añadió 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol (2,33 g, 10,13 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,045 g, 1,013 mmol) a un tubo a presión y se suspendió en 1,4-dioxano (33,8 mL). A continuación se añadió 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (2,99 mL, 12,15 mmol) y se calentó a 150 °C durante 30 minutos. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos volátiles fueron eliminados a presión reducida seguido de una extracción en acetato de etilo (3x200 mL) y agua. Los compuestos orgánicos volátiles fueron eliminados a presión reducida y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna Biotage (acetato de etilo al 10-50 % en hexanos) para producir 2-(4-metil-5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (1,75 g, 5,57 mmol, 55,0 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,31 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,25 (br. s., 1H), 2,37 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 0,65 (br. s., 3H), 0,34 (s, 6H).

30 **3-(5-Bromo-6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A. 5-Bromo-6-metilpicolinonitrilo. Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 litro, equipado con un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno, con 3,6-dibromo-2-metilpiridina (150 g, 0,59 mol), cianuro de cobre (I) (42,8 g, 0,47 mol) y cianuro sódico (23 g, 0,47 mol). A la mezcla se añadió N,N-dimetilformamida (300 mL). La mezcla se calentó a 95 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en etanol (3 L) manteniendo la agitación. La mezcla se filtró a través de un cartucho de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida y se partió entre agua (3 L) y acetato de etilo (3 L). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 x 600 mL), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. El producto sin purificar se purificó mediante purificación en un cartucho de gel de sílice (acetato de etilo al 0-5 % en hexanos) para dar lugar al producto (61,5 g, 45 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. Adicionalmente, se aislaron 19,32 g (el 14 %) de la mezcla del material de partida y el producto.

B. 5-Bromo-6-metilpicolinohidazonamida. Se equipó un matraz de fondo redondo de 500 mL de tres bocas con 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo (101,5 g, 0,515 mol), etanol (122 mL) e hidrato de hidrazina (50 mL, 1,03 mol). La mezcla resultante, muy espesa, se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió más etanol (50 mL) y la mezcla se dejó agitar a lo largo de un fin de semana. La mezcla se filtró y se lavó con etanol frío (100 mL) y hexanos fríos (50 mL). Los sólidos se secaron en un horno de vacío para dar lugar al producto (110 g, 93 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanquecino.

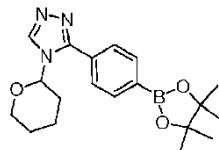
C. 3-Bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Se equipó un matraz de fondo redondo de 500 mL de tres bocas con un agitador mecánico, se conectó un termopar a un controlador de temperatura J-JEM y a un condensador de reflujo. El matraz se cargó con 5-bromo-6-metilpicolinohidazonamida (100 g, 0,463 mmol) y ácido fórmico (250 mL). La disolución resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 48 h. El ácido fórmico se eliminó a

5 presión reducida y la suspensión resultante se trató con agua (1,5 L) manteniendo una fuerte agitación. La mezcla se filtró y se lavó con agua (300 mL). Los sólidos fueron transferidos a un matraz de fondo redondo y tratados con agua (1 L) y una disolución de hidróxido sódico 1 M hasta alcanzar pH 7. La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (300 mL) y se secó en un horno de vacío a 30-35 °C durante 48 h para producir el producto (96 g, 92 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

10 **D. 3-Bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina.** A una suspensión de 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (96,0 g, 0,4 mol) en tetrahidrofuran (780 mL) se le añadió 3,4-dihidro-2H-piran (72,5 mL, 0,8 mol) y ácido metanosulfónico (3,2 mL). La mezcla se calentó a 65 °C y la disolución amarilla resultante se dejó agitando a 65 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo la reacción con trietilamina (23 mL), se concentró a presión reducida y se secó adicionalmente en condiciones de alto vacío durante 15 1 h. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (250 mL) y la disolución se añadió a agua (750 mL) manteniendo una fuerte agitación. Se añadió más acetonitrilo (80 mL) y la mezcla se dejó agitar durante 1 h. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con acetonitrilo/agua 1:4 (800 mL) y se secaron en un horno de vacío durante 48 h para dar lugar al producto (110 g, 85 % de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente mediante purificación en un cartucho de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 1:1) para dar lugar a 20 88 g de producto puro en forma de sólido blanco y 16,2 g de producto menos puro. MS (ESI) m/z 239,1 [M]⁺, 241,1 [M+2]⁺.

25 **E. 3-(5-Bromo-6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxylato de *terc*-butilo.** A una mezcla de 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (300 g, 1,25 mol) en dioxano (4 L) se añadió carbonato sódico (398 g, 3,75 mol), seguido de agua (4 L). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (274 g, 1,25 mol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se diluyó con agua fría (~10 L) y se extrajo con acetato de etilo (4 L x 3). Las capas de acetato de etilo combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas para dar lugar al producto (254 g, 60 % de rendimiento) en la forma de un sólido ligeramente amarillo.

30 **4-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol**



35 **A. Hidrocloruro de 4-bromobenzimidato de etilo.** Una disolución de 4-bromobenzonitrilo (17,65 g, 97 mmol) en etanol (500 mL) se acidificó con cloruro de hidrógeno gas a 0 °C durante quince minutos. La disolución se dejó agitando durante 16 h. La disolución se condensó a presión reducida para dar lugar al compuesto del título (25,35 g, 99 %). MS (ESI) m/z 228,1 [M]⁺, 230,4 [M+2]⁺.

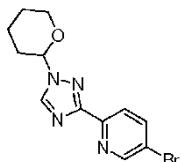
40 **B. 3-(4-Bromofenil)-4H-1,2,4-triazol.** Se combinó hidrocloruro de 4-bromobenzimidato de etilo (35,6 g, 135 mmol), hidracida fórmica (16,16 g, 269 mmol) y trietilamina (75 mL, 538 mmol) en un matraz con tapa roscada y se calentó a 85 °C durante 16 h. La disolución se condensó a presión reducida para dar lugar a un sólido, que se partió entre agua y acetato de etilo (3X), se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se sometió a ultrasonidos con acetato de etilo al 20 % en hexanos, se filtró y se secó para producir el compuesto del título (14,6 g, 65,2 mmol, 48 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 224,1 [M]⁺, 226,1 [M+2]⁺.

45 **C. 3-(4-Bromofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol.** Una disolución de 3-(4-bromofenil)-4H-1,2,4-triazol (14,1 g, 62,9 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (10,59 mmol) y ácido metanosulfónico (1,19 g, 6,29 mmol) en tetrahidrofuran (150 mL) se calentó a 75 °C durante 2 h. La disolución se condensó y se partió entre una disolución de bicarbonato sódico y acetato de etilo (3X), los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se trituró con acetato de etilo al 10 % en hexanos para producir el compuesto del título (8,1 g, 26,3 mmol, 70 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 308,4 [M]⁺, 310,5 [M+2]⁺.

50 **D. 4-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol.** Se combinó 3-(4-bromofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (8,1 g, 26,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,67 g, 26,3 mmol) y acetato de potasio (10,32 g, 105 mmol) en dimetilformamida (100 mL). La disolución se purgó con gas nitrógeno durante 2 minutos. A continuación se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1,07 g, 1,31 mmol) y la disolución se calentó a 100 °C durante 16 h. La disolución se filtró a través de celite y el filtrado se condensó a presión reducida para dar lugar a un aceite oscuro. El aceite se purificó mediante cromatografía Biotage (acetato de etilo al 0-70 % en hexanos) para producir un sólido tras secar. El sólido se diluyó

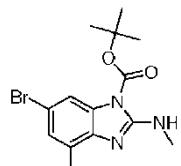
con hexanos, se sometió a ultrasonidos, se filtró y se secó para dar lugar al compuesto del título (7,1 g, 20,0 mmol, 71 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 356,5 [M+I]⁺.

5-Bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina



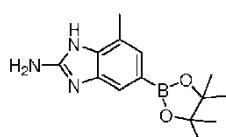
- 5 **A. (E)-5-Bromo-N-((dimetilamino)metilen)picolinamida.** Una disolución de 5-bromopicolinamida (0,500 g, 2,49 mmol) y dimetilacetal de dimetilformamida (20 mL), se calentó a 85 °C durante 3 h. La reacción se concentró y el producto se usó directamente en la siguiente etapa (0,604 g, 95 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 257,1 [M+1]⁺.
- 10 **B. 5-Bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina.** Una disolución de (E)-5-bromo-N-((dimetilamino)metilen)picolinamida (0,604 mg, 2,36 mmol) e hidrazina (2,12 g, 66,1 mmol) se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se concentró y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para dar lugar al compuesto del título (0,442 g, 83 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 226,1 [M+1]⁺.
- 15 **C. 5-Bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina.** Una disolución de 5-bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,342 mg, 1,52 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (0,256 g, 3,04 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,058 g, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano se calentó a 75 °C durante 6 h. La reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en columna Biotage (metanol al 0-20 % en diclorometano) para producir el producto semi-limpio en forma de aceite (0,614 g, 1,9 mmol, rendimiento de >100 %). Este material se usó sin ninguna purificación adicional. MS (ESI) m/z 309,4 [M]⁺, 311,1 [M+2]⁺.

6-Bromo-4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



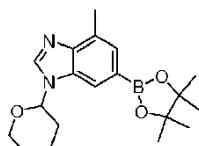
- 20 **A. (6-Bromo-4-metilbencimidazol-2-il)-N-metilamina.** Se añadió isocianato metálico (0,055 g, 0,746 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 mL) lentamente gota a gota a una disolución agitada de 5-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina (0,150 g, 0,746 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) a 0 °C. Se retiró el baño frío, la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,157 g, 0,821 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se calentó a 40 °C a lo largo de una noche. 25 La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-50 % + TFA al 0,1 % en H₂O + TFA al 0,1, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se eliminó la mayor parte del disolvente a presión reducida. Se añadió acetonitrilo y la mezcla resultante se cargó en una columna de intercambio iónico Strata. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol e hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto eluyó con el hidróxido amónico al 5 % en metanol y se concentró a presión reducida y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (0,128 g, 0,53 mmol, 72 % de rendimiento) en la forma de un sólido cíereo amarillento. MS (ESI) m/z 240 [M]⁺, 242 [M+2]⁺.
- 30 **B. 6-Bromo-4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo.** Se combinó (6-bromo-4-metilbencimidazol-2-il)-N-metilamina (0,128 g, 0,533 mmol), diisopropiletilamina (0,464 mL, 2,67 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,349 g, 1,599 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL, se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla resultante se partió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron usando cromatografía flash (acetato de etilo al 10-30 % en hexanos) para dar lugar al producto deseado (0,092 g, 0,27 mmol, 51 % de rendimiento) en la forma de un sólido cíereo amarillo. MS (ESI) m/z 340 [M]⁺, 342 [M+2]⁺.

6-Bromo-4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



A. 7-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina. Se añadió 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (Ver *Ejemplo 1.G*) (500 mg, 2,015 mmol) y bromuro cianico (0,484 mL, 2,418 mmol) a un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente, se suspendió en metanol (10,0 mL) y se dejó agitando durante 1,5 h. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, seguido de la adición de una disolución saturada de bicarbonato sódico. El precipitado fue recogido mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar lugar al compuesto del título (557 mg, 2,039 mmol, rendimiento cuantitativo). El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional. MS (ESI) m/z 273,8 [M+1]⁺.

6-Bromo-4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



A. 6-Bromo-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol. Se disolvió 6-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (1,02 g, 4,83 mmol) en tetrahidropirano (10 mL) a temperatura ambiente con agitación en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (3,5 mL, 38,4 mmol) y ácido metanosulfónico (0,032 mL, 0,48 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 49 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una cromatografía flash (acetato de etilo al 50-100 % en hexanos) dio lugar al producto deseado (1,32 g, 4,47 mmol, 93 % de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 295,1 [M]⁺, 297,3 [M+2]⁺.

B. 4-Metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol. Se combinó 6-bromo-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (1,320 g, 4,47 mmol), bis(pinacolato) diboro (1,192 g, 4,70 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (183 mg, 0,22 mmol), acetato de potasio (1,317 g, 13,4 mmol) y dimetil sulfóxido (9 mL) en un matraz de fondo redondo y se agitó. Se extrajo la atmósfera del matraz a vacío y se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó intensamente con acetato de etilo. El filtrado se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Una cromatografía flash (acetato de etilo al 50-100 % en hexanos) dio lugar al producto deseado con una pureza de ~90% (1,31 g, 3,83 mmol, 77 % de rendimiento) en la forma de un sólido-espuma amarillo tostado. MS (ESI) m/z 343,2 [M+1]⁺.

5.2 Ejemplos Biológicos

5.2.1 Ensayos bioquímicos

Ensayo mTOR HTR-FR-ET. A continuación se muestra un ejemplo de ensayo que puede usarse para determinar la actividad de inhibición de mTOR de un compuesto de ensayo. Los Compuestos de Heteroarilo se disolvieron en DMSO y se prepararon como lotes de concentración 10 mM que se diluyeron apropiadamente para los experimentos. Los reactivos se prepararon como se indica a continuación:

"Disolución tampón TOR simple" (usada para diluir la fracción TOR alta en glicerol): Tris 10 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,1 %, DTT 1 mM. En este tampón se diluyó mTOR de Invitrogen (nº de catálogo PR8683A) hasta una concentración de ensayo de 0,200 µg/mL.

Disolución ATP/Sustrato: ATP 0,075 mM, MnCl₂ 12,5 mM, Hepes 50 mM, pH 7,4, β-GOP 50 mM, Microcistina LR 250 nM, EDTA 0,25 mM, DTT 5 mM y 3,5 µg/mL de GST-p70S6.

Disolución de reactivo de detección: HEPES 50 mM, pH 7,4, Triton X-100 al 0,01 %, BSA al 0,01 %, EDTA 0,1 mM, 12,7 µg/mL de Cy5-αGST de Amersham (nº cat. PA92002V), 9 ng/mL de α-fosfo p70S6 (Thr389) (Monoclonal de Ratón de Señalización Celular nº 9206L), 627 ng/mL de α-ratón Lance Eu (Perkin Elmer nº cat. AD0077).

A 20 µL del tampón mTor simple se añaden 0,5 µL de compuesto de ensayo en DMSO. Para iniciar la reacción, se añaden 5 µL de disolución de ATP/Sustrato a 20 µL de la disolución de tampón TOR Simple (control) y a la disolución del compuesto preparada anteriormente. El ensayo se detuvo después de 60 minutos añadiendo 5 µL de una disolución 60 mM de EDTA; a continuación se añadieron 10 µL de una disolución de reactivo de detección y la mezcla se dejó reposar durante al menos 2 horas antes de realizar una lectura en un Perkin-Elmer Envision Microplate Reader preparado para detectar LANCE Eu TR-FRET (excitación a 320 nm y emisión a 495/520 nm).

Ensayos PI3K alfa y gamma. Los ensayos PI3K alfa y gamma se llevaron a cabo usando los procedimientos descritos en el kit de ensayo Millipore PI3K (nº cat. 33-017). Las enzimas PI3K alfa y gamma fueron obtenidas en Invitrogen (nº de catálogo PV4788 y PV4786).

5 Los Compuestos de Heteroarilo seleccionados tienen, o se espera que tengan, una IC₅₀ inferior a 10 µM en este ensayo, presentando algunos compuestos una IC₅₀ por debajo de 1 µM, y presentando otros una IC₅₀ inferior a 0,10 µM.

Ensayo DNA-PK. Los ensayos de DNA-PK se llevaron a cabo usando los procedimientos suministrados en el kit de ensayo Promega DNA-PK (nº de catálogo V7870). La enzima DNA-PK se adquirió en Promega (Promega nº cat. V5811).

10 Los Compuestos de Heteroarilo seleccionados presentan, o es de esperar que presenten, una IC₅₀ inferior a 10 µM en este ensayo, teniendo algunos compuestos una IC₅₀ por debajo de 1 µM, y otros teniendo una IC₅₀ por debajo de 0,10 µM.

5.2.2 Ensayos basados en células

15 **Ensayo de MesoEscala de PC-3 p-S6 y p-Akt.** A continuación se muestra un ejemplo de un ensayo que puede usarse para determinar la actividad anticancerígena de un compuesto de ensayo. Se usó PC-3, una línea celular de adenocarcinoma de próstata (nº CRL-1435) en el Ensayo de MesoEscala pS6. Las células se cultivaron en Kaighns' F-12 suplementados con Suero Bovino Fetal al 10% y Penicilina/Estreptomicina al 1%. Se usaron los siguientes disoluciones tampón: Tampón de Lisis Tris Completo (para un uso de 10 mL: 100 µL de inhibidor de fosfatasa I (100 X lote), 100 µL de inhibidor de fosfatasa II (100 x lote), 1 comprimido de Complete Mini (libre de EDTA), 40 µL de PMSF, todo mezclado intensivamente durante 5 minutos a temperatura ambiente); 1X Tampón de lavado Tris (para un uso de 250 mL; 25 mL de tampón de lavado Tris 10X, 225 mL de agua desionizada, almacenado a temperatura ambiente); disolución de bloqueo de MSD-A (para un uso de 20 mL: 20 mL de tampón de lavado Tris 1X y 600 mg de bloqueante de MSD A, almacenado en hielo); tampón de dilución de anticuerpos (para un uso de 3 mL: 1 mL de disolución de bloqueo A, 1,82 mL de tampón de lavado Tris 1X, 150 µL de bloqueador de MSD D-M al 2%, 30 µL de bloqueador de MSD D-R al 10%, almacenado en hielo).

20 El primer día por la tarde se llevaron las células a placas de cultivo celular de fondo plano de 96 pocillos a una concentración de 20.000 células/pocillo en 180 µL de volumen. El segundo día por la mañana, se diluyeron los compuestos de ensayo hasta la concentración deseada y se añadieron a las células. Las células fueron tratadas con el compuesto durante 1 hora a 37 °C, con un 5% de CO₂. El medio se retiró cuidadosamente y se añadieron 50 µL de Tampón de Lisis Tris 1X a cada pocillo, y la placa se llevó a un agitador a 4 °C durante 1 hora para lisar las células. Se usaron 35 µL de lisato procedente de cada pocillo para evaluar los niveles de p-S6 usando el protocolo descrito en el manual del Kit de Lisato de Célula Entera MA6000 Phospho-S6RP (Ser235/236) nº K110DFD-3. Se evaluó el lisato para determinar los niveles de p-Akt usando el protocolo descrito en el manual del Kit de lisato de célula entera MA6000 Phospho-Akt (Ser4730) (nº K111CAD-3). Se realizó la lectura de la placa en un lector de placas Sector Imager. Los valores de IC₅₀ fueron calculados a partir de las curvas de dosis-respuesta.

25 Los Compuestos de Heteroarilo presentan, o es de esperar que presenten, una IC₅₀ inferior a 10 µM en este ensayo, presentando algunos compuestos una IC₅₀ por debajo de 1 µM, y presentando otros una IC₅₀ por debajo de 0,10 µM.

30 **Ensayos de traslocalización de Btk-PH, Akt-PH y FoxO-EGFP.** A continuación se presenta un ejemplo de un ensayo que puede usarse para determinar la actividad anticancerígena de un compuesto de ensayo. Se cultivaron células BTK-PH_CHO (Bioimage C007A) en Nut.MixF-12-Ham suplementado con Suero Bovino Fetal al 10%, Penicilina/Estreptomicina al 1%, 0,5 mg/mL de Geneticina y DMSO al 0,25%. Las células fueron llevadas a placa con una concentración de 12.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo transparente y pared negra. Despues de 24 horas de incubación, las células fueron lavadas con tampón de lavado celular e incubadas durante 1 hora con tampón de lavado celular. A continuación las células fueron tratadas con los compuestos de control/ensayo e IGF-1 (factor-1 de crecimiento de tipo insulina) durante 4 minutos a temperatura ambiente. Despues las células fueron fijadas, lavadas y teñidas con Hoescht en PBS que contenía un 0,5% de Triton X-100. Las placas fueron selladas y despues leídas en Cellomics despues de 30 minutos. Se cultivaron células Akt-PH_CHO (Bioimage C006A) en el mismo medio que las células BTK-PH_CHO. Las células fueron llevadas a placa con una concentración de 10.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo transparente negro. El resto del protocolo fue idéntico al del ensayo Btk-PH (como se ha indicado antes). Las líneas celulares de U-2 OS fueron cultivadas en DMEM suplementado con Suero Fetal de Ternera al 10% y Penicilina/Estreptomicina al 1%. Las células fueron llevadas a placa con una concentración de 20.000 células por pocillo en un placa de 96 pocillos de fondo transparente negro. Tras una noche de incubación, las células fueron tratadas con los compuestos de control/ensayo e incubadas durante 2 horas. Las células fueron fijadas, lavadas y teñidas con Hoescht. Despues las placas fueron lavadas con PBS tres veces y a continuación se añadieron a cada pocillo 100 µL de PBS. La placa se cubrió con un cubreobjetos transparente. La placa se leyó en Cellomics y se calcularon los valores de IC₅₀ en comparación con Wortmannina.

Los Compuestos de Heteroarilo seleccionados presentan, o es de esperar que presenten, una IC₅₀ inferior a 30 µM en este ensayo, presentando algunos compuestos una IC₅₀ por debajo de 1 µM, y presentando otros una IC₅₀ por debajo de 0,10 µM.

5 **Ensayo de Proliferación Celular.** A continuación se presenta un ejemplo de un ensayo que puede usarse para determinar la actividad anticancerígena de un compuesto de ensayo. El ensayo se usó para cuantificar la proliferación celular en base a la medición de la actividad metabólica a través de la reducción de sales de tetrazolio en sales de formazona. Se usó WST-1 (nº de catálogo de Roche 11 644 807 001) para medir la proliferación de células PC-3. Las células PC-3 fueron llevadas a placa en 180 µL de medio de crecimiento (F-12 Kaighns' suplementado con Suero Bovino Fetal al 10% y Penicilina/Estreptomicina al 1%) en una concentración de 3.000 células por pocillo. Las células en placa fueron incubadas durante una noche en una atmósfera con un 5 % de CO₂ a 37 °C. Los compuestos de diluyeron en DMSO a partir de una disolución de reserva 10 mM y después en medio F-12 Kaighns. Se añadieron a las células en la placa de 96 pocillos 20 µL de diluciones de compuesto que incluyen el control de DMSO por triplicado. Las células fueron incubadas con compuesto durante 3 días en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. Se añadieron 20 µL de WST-1 a cada pocillo. Las placas fueron incubadas durante dos horas en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. Las placas fueron leídas en un lector de placas Victor 2 multilabel (Perkin Elmer) a 450 nm. Se calcularon los valores de IC₅₀ en comparación con el control de DMSO.

10 Los Compuestos de Heteroarilo seleccionados presentan, o es de esperar que presenten, una IC₅₀ inferior a 30 µM en este ensayo, presentando algunos compuestos una IC₅₀ por debajo de 1 µM, y presentando otros una IC₅₀ por debajo de 0,10 µM.

15 20 **Ensayo de Inflamación de IL-2.** A continuación se muestra un ejemplo de un ensayo que puede usarse para determinar la actividad anti-inflamatoria de un compuesto de ensayo. La producción de IL-2 en células T primarias estimuladas fue evaluada usando el kit de IL-2 de Mesoscale (MA6000#L41AHB-1). Se pretrataron células T humanas primarias con el compuesto durante 30 minutos y a continuación se estimularon con partículas de CD3 anti-humanas y con partículas anti-CD28 durante 24 horas. Tras el tratamiento celular, se recolectó el medio. Se añadieron 25 µL de muestra o de patrón de calibración a una placa de Ensayo de Mesoscale de citocina IL-2 humana. Se incubó el medio durante 1-2 horas con agitación a temperatura ambiente. Las placas fueron lavadas tres veces con 1XPBS. Se añadieron 150 µL de tampón de lectura 2XMSD por pocillo y la placa se analizó en un lector de placas Mesoscale Discovery Sector Imager.

25 30 Los Compuestos de Heteroarilo seleccionados presentan, o es de esperar que presenten, una IC₅₀ inferior a 30 µM en este ensayo, presentando algunos compuestos una IC₅₀ por debajo de 1 µM, y presentando otros una IC₅₀ por debajo de 0,10 µM.

5.2.3 Modelos *in vivo*.

35 **Modelo de hipersensibilidad de tipo retardado (DHT).** En el día 0, se sensibilizaron ratones CD-1 usando oxazolona al 3%, pintados en el abdomen afeitado (sensibilización). En el día 5, se pintó la oreja derecha con oxazolona al 1% y la oreja izquierda se pintó con vehículo (acetona:aceite de oliva) (exposición). El tratamiento con el compuesto se inició un día antes de la etapa de exposición con oxazolona al 1%. Los compuestos fueron administrados oral, interperitoneal o intravenosamente, usando una o dos dosis diarias durante la duración del estudio. En el día 6 (24 h después de la exposición) la oreja derecha de los animales no tratados mostró rojez (eritema) e hinchamiento (edema). Las orejas de los animales tratados con el compuesto fueron evaluadas 24, 48 y 72 h tras la exposición. Se determinaron las diferencias entre el espesor de la oreja derecha y la izquierda, que indica el desarrollo de DTH, mediante mediciones con microcalibre.

40 45 En este modelo, los Compuestos de Heteroarilo presentan, o es de esperar que presenten, un valor de ED₅₀ de <100 mg/kg, presentando algunos compuestos una ED₅₀ de <10 mg/kg y otros una ED₅₀ de <1 mg/kg.

50 55 **Modelo de cáncer de xenoinjerto.** Se inyectaron líneas celulares de cáncer humano en ratones SCID (con inmunodeficiencia combinada severa). Para las células mantenidas *in vivo*, se generaron tumores inyectando a los ratones números determinados con precisión de células. Para los tumores que mejor se propagan *in vivo*, se implantaron fragmentos de tumor procedentes de ratones donantes en números pequeños de ratones para mantenimiento, o en números más grandes de ratones para iniciar el estudio. Un diseño de estudio de eficacia típico implicó la administración de uno o más compuestos a ratones portadores de tumor. Adicionalmente, se administraron y se mantuvieron de forma similar agentes quimioterapéuticos de referencia (control positivo) y controles negativos. Las rutas de administración pueden incluir subcutánea (SC), intraperitoneal (IP), intravenosa (IV), intramuscular (IM) y oral (PO). Se realizaron mediciones de los tumores y de los pesos corporales durante el transcurso del estudio y se registró la morbilidad y la mortalidad. Para potenciar la comprensión de la enfermedad y de la acción del fármaco también se pueden llevar a cabo necropsias, histopatologías, bacteriologías, parasitologías, serologías y PCR.

Algunas de las líneas celulares de cáncer humano típicas que se usaron o que pueden usarse en los anteriores modelos de xenoinjerto son: las líneas celulares MDA MB-231, MCF7, MDA-MB-435 y T-47D para el cáncer de mama; las líneas celulares KM 12, HCT- 15, COLO 205, HCT 116 y HT29 para el cáncer de colon; las líneas

celulares NCI-H460 y A549 para el cáncer de pulmón; las líneas celulares CRW22, LNCAP, PC-3 y DU-145 para el cáncer de próstata; las líneas celulares LOX-IMVI y A375 para melanoma; las líneas celulares SK-O V-3 y A2780 para cáncer de ovario; y las líneas celulares CAKI-I, A498 y SN12C para cáncer renal; y la línea celular U-87MG para cáncer de glioma.

- 5 Resumidamente, a los ratones SCID se les administraron dosis de los compuestos que oscilan entre, por ejemplo, 100 mg/kg y 0,1 mg/kg con diferentes posologías, que incluyen, aunque sin limitación, qd, q2d, q3d, q5d y bid. Los compuestos se formularon, por ejemplo, en CMC al 0,5 %/Tween al 0,25 % y se administraron oralmente. Se administraron dosis a los ratones durante 21 días y se realizaron mediciones del volumen tumoral cada tres días. Los ejemplos de modelos de Xenoinjerto evaluados incluyeron los modelos PC-3, HCT-116, A549, MDA MB-231 y U-87MG.

10 En este modelo, los Compuestos de Heteroarilo presentan, o es de esperar que presenten, un valor de ED₅₀ de <100 mg/kg, presentando algunos compuestos una ED₅₀ de <10 mg/kg y otros una ED₅₀ de <1 mg/kg.

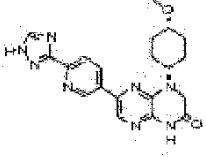
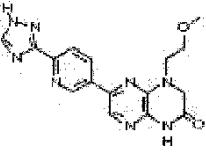
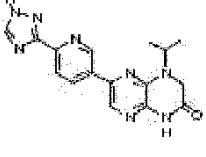
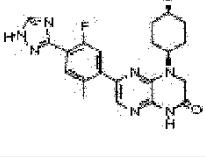
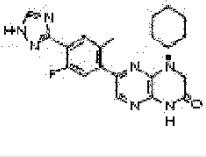
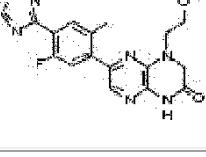
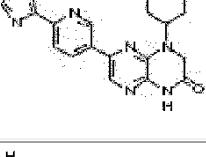
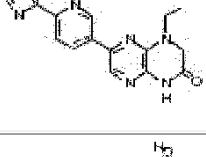
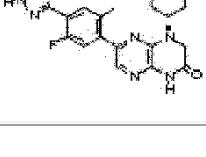
5.3 Actividad del Compuesto de Heteroarilo

- 15 Todos los compuestos de la Tabla 1 fueron evaluados en el ensayo de mTor HTR-FRET y se observó que presentaban actividad en el mismo, mostrando todos los compuestos una IC₅₀ inferior a 10 μ M en el ensayo, mostrando algunos compuestos una IC₅₀ de entre 0,005 nM y 250 nM (Nivel de Actividad D), mostrando otros una IC₅₀ de entre 250 nM y 500 nM (Nivel de Actividad C), mostrando otros una IC₅₀ de entre 500 nM y 1 μ M (Nivel de Actividad B), y mostrando otros una IC₅₀ de entre 1 μ M y 10 μ M (Nivel de Actividad A). Los compuestos de la Tabla 1 que caen fuera del alcance de las reivindicaciones son solo para referencia.

20 **Tabla 1**

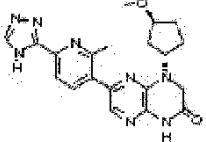
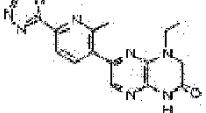
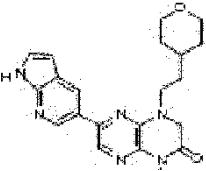
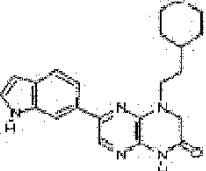
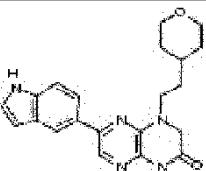
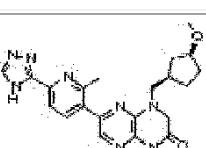
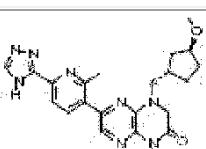
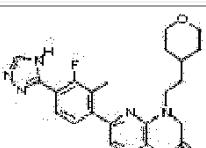
Compuesto n°	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
1		6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,3 [M+1] ⁺	D
2		6-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,1 [M+1] ⁺	D
3		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((trans-4-metoxiciclohexil)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	452,2 [M+1] ⁺	D
4		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((cis-4-metoxiciclohexil)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	452,2 [M+1] ⁺	D
5		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((trans-4-metoxiciclohexil)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,3 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
6		6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-((<i>trans</i> -4-hidroxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihdropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,1 [M+1] ⁺	D
7		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-((<i>cis</i> -4-metoxicyclohexyl)methyl)-3,4-dihdropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,2 [M+1] ⁺	D
8		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-((<i>trans</i> -4-hidroxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihdropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,1 [M+1] ⁺	D
9		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-(<i>cis</i> -4-hidroxycyclohexyl)-3,4-dihdropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	393,2 [M+1] ⁺	D
10		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-((<i>trans</i> -4-hidroxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihdropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
11		6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(<i>trans</i> -4-metoxicyclohexyl)-3,4-dihdropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,2 [M+1] ⁺	D
12		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-(<i>trans</i> -4-metoxicyclohexyl)-3,4-dihdropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,2 [M+1] ⁺	D
13		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-(<i>trans</i> -4-hidroxycyclohexyl)-3,4-dihdropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	393,2 [M+1] ⁺	D
14		6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-((<i>cis</i> -4-hidroxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihdropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,2 [M+1] ⁺	D

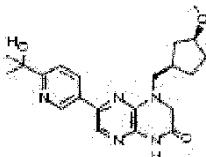
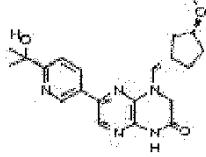
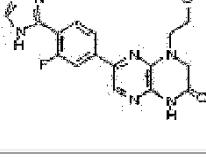
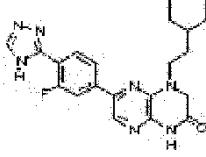
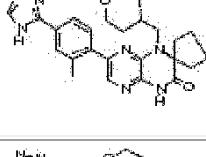
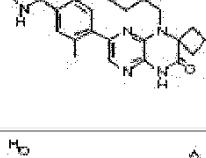
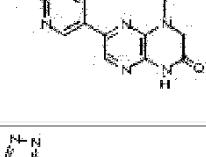
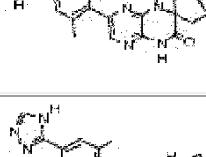
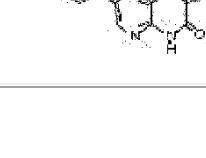
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
15		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(<i>cis</i> -4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
16		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	353,2 [M+1] ⁺	D
17		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	337,1 [M+1] ⁺	D
18		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(<i>cis</i> -4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,2 [M+1] ⁺	D
19		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(<i>cis</i> -4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,3 [M+1] ⁺	D
20		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 [M+1] ⁺	D
21		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,1 [M+1] ⁺	D
22		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	323,1 [M+1] ⁺	D
23		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,2 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
24		6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-one	410,1 [M+1] ⁺	D
25		6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-isopropyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-one	368,1 [M+1] ⁺	D
26		4-ethyl-6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-one	354,2 [M+1] ⁺	D
27		6-(3-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-one	409,7 [M+1] ⁺	D
28		6-(3-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(cis-4-methoxycyclohexyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-one	437,7 [M+1] ⁺	D
29		6-(3-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(trans-4-methoxycyclohexyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-one	438,0 [M+1] ⁺	D
30		4-(2-methoxethyl)-6-(4-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-one	367,4 [M+1] ⁺	D
31		6-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-one	406,2 [M+1] ⁺	A
32		5-(8-(2-methoxethyl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropirazino[2,3-b]pirazin-2-yl)-4-methylpicolinamida	397,4 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
33		3-(6-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida	382,1 [M+1] ⁺	B
34		3-(6-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzonitrilo	364,8 [M+1] ⁺	B
35		5-(8-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida	397,4 [M+1] ⁺	D
36		6-(1H-imidazo [4,5-b]piridin-6-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihydropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	380,2 [M+1] ⁺	B
37		6-(1H-indazol-6-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihydropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,5 [M+1] ⁺	A
38		4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihydropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
39		4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihydropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
40		4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihydropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
41		4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
42		4-etil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	337,7 [M+1] ⁺	D
43		6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 [M+1] ⁺	D
44		6-(1H-indol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,1 [M+1] ⁺	C
45		6-(1H-indol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,1 [M+1] ⁺	D
46		4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,2 [M+1] ⁺	D
47		4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,2 [M+1] ⁺	D
48		6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,3 [M+1] ⁺	D

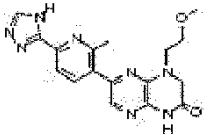
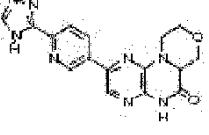
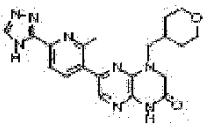
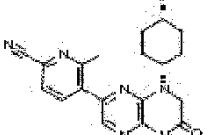
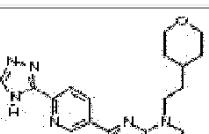
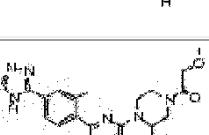
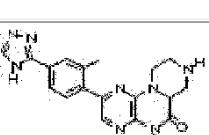
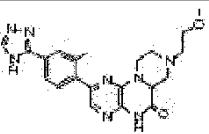
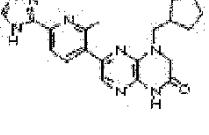
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
49		6-(3-fluoro-2-methyl-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)phenyl)-4-(2-methoxethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 [M+1] ⁺	D
50		3,3-dimethyl-6-(4-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pyridin-3-il)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-il)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	435,3 [M+1] ⁺	D
51		6-(6-(2-hydroxypropan-2-il)pyridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-methoxycyclopentyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 [M+1] ⁺	D
52		6-(6-(2-hydroxypropan-2-il)pyridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-methoxycyclopentyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 [M+1] ⁺	D
53		6-(6-(2-hydroxypropan-2-il)pyridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-methoxycyclopentyl)methyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1] ⁺	D
54		6-(6-(2-hydroxypropan-2-il)pyridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-methoxycyclopentyl)methyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1] ⁺	D
55		6-(6-(2-hydroxypropan-2-il)pyridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-methoxycyclopentyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 [M+1] ⁺	A
56		6-(6-(2-hydroxypropan-2-il)pyridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-methoxycyclopentyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
57		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1] ⁺	D
58		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1] ⁺	D
59		6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,2 [M+1] ⁺	D
60		6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,3 [M+1] ⁺	D
61		7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona	460,4 [M+1] ⁺	D
62		7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona	446,4 [M+1] ⁺	D
63		4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	340,2 [M+1] ⁺	C
64		7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona	362,3 [M+1] ⁺	C
65		7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona	348,2 [M+1] ⁺	C

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
66		7'-(2-methyl-4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1'H-spiro[cyclopropane-1,2'-pyrazinyl]pyrazin-3'(4'H)-one	334,2 [M+1] ⁺	D
67		(R)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-3,4-dihydropyrazinyl[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	378,1 [M+1] ⁺	D
68		(S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-3,4-dihydropyrazinyl[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	378,1 [M+1] ⁺	D
69		6-(1H-indazol-5-yl)-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-3,4-dihydropyrazinyl[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	379,0 [M+1] ⁺	C
70		4-(6-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazinyl[2,3-b]pyrazin-2-yl)benzamida	382,5 [M+1] ⁺	A
71		4-(2-methoxethyl)-3,3-dimethyl-6-(2-methyl-4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,4-dihydropyrazinyl[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	394,2 [M+1] ⁺	D
72		4-ethyl-3,3-dimethyl-6-(2-methyl-4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,4-dihydropyrazinyl[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	364,2 [M+1] ⁺	D
73		6-(2-methyl-4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,4-dihydropyrazinyl[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	308,1 [M+1] ⁺	C
74		3,3-dimethyl-6-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-3,4-dihydropyrazinyl[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	435,3 [M+1] ⁺	D

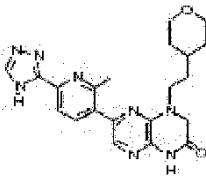
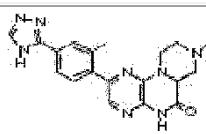
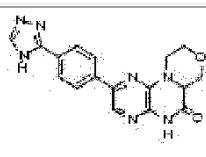
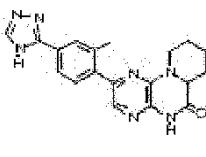
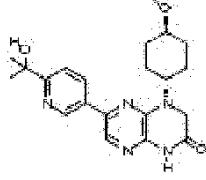
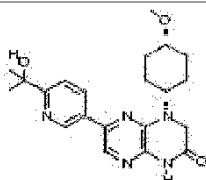
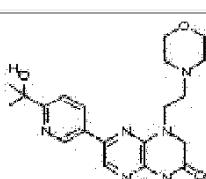
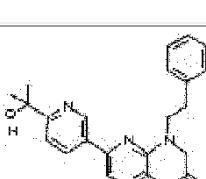
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
75		(R)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 [M+1] ⁺	D
76		3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	434,2 [M+1] ⁺	D
77		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,4 [M+1] ⁺	D
78		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1] ⁺	D
79		3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	336,2 [M+1] ⁺	C
80		3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	449,2 [M+1] ⁺	D
81		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,5 [M+1] ⁺	D
82		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,5 [M+1] ⁺	C

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
83		(S)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 [M+1] ⁺	C
84		3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	448,3 [M+1] ⁺	D
85		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	426,3 [M+1] ⁺	B
86		6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	397,2 [M+1] ⁺	D
87		6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	411,3 [M+1] ⁺	C
88		4-(cis-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,2 [M+1] ⁺	D
89		4-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,0 [M+1] ⁺	D
90		6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	383,3 [M+1] ⁺	D

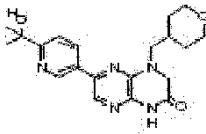
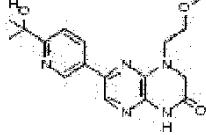
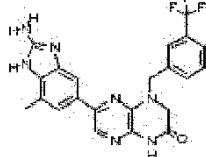
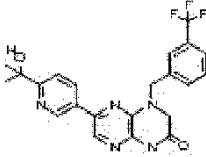
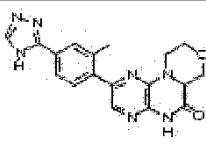
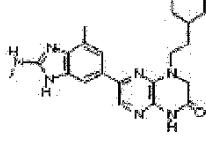
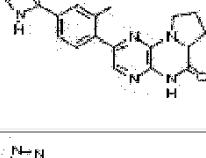
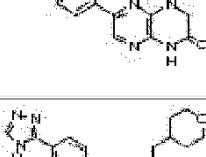
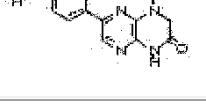
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
91		4-(2-metoxietil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	367,5 [M+1] ⁺	D
92		9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	351,5 [M+1] ⁺	B
93		6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,8 [M+1] ⁺	C
94		5-(8-(cis-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-6-metilpicolinonitrilo	379,2 [M+1] ⁺	A
95		6-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
96		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxiacetil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	435,3 [M+1] ⁺	D
97		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	363,2 [M+1] ⁺	D
98		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxietil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	421,4 [M+1] ⁺	C
99		4-(ciclopentilmetil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	391,8 [M+1] ⁺	D

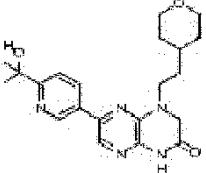
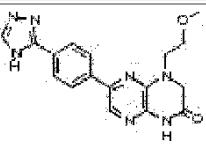
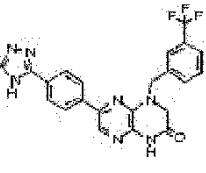
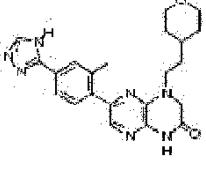
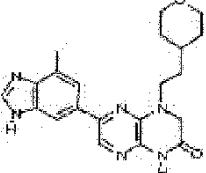
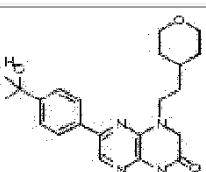
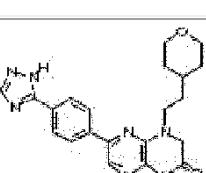
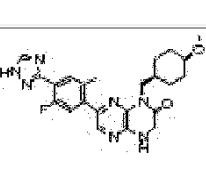
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
100		9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metil-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolina[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	365,5 [M+1] ⁺	C
101		4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 [M+1] ⁺	D
102		4-(cis-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 [M+1] ⁺	C
103		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidofuran-3-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 [M+1] ⁺	B
104		4-(ciclopentilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	368,1 [M+1] ⁺	D
105		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-neopentil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	356,1 [M+1] ⁺	C
106		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-isobutil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	342,2 [M+1] ⁺	B
107		3-metil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	434,1 [M+1] ⁺	D

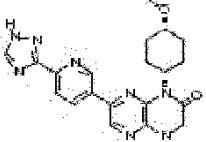
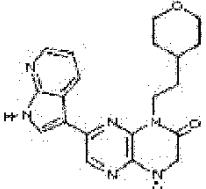
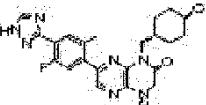
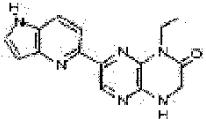
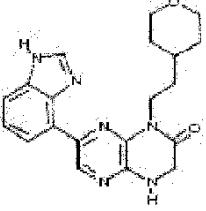
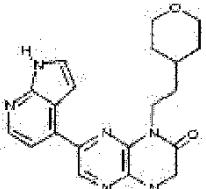
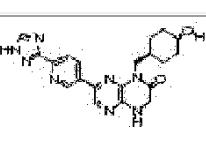
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
108		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	369,3 [M+1] ⁺	A
109		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,1 [M+1] ⁺	D
110		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(3aS,2R)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	378,2 [M+1] ⁺	N/A
111		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2R,3aR)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	378,2 [M+1] ⁺	N/A
112		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aR)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	378,2 [M+1] ⁺	D
113		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aS)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	378,2 [M+1] ⁺	C
114		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	358,4 [M+1] ⁺	A
115		(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 [M+1] ⁺	A
116		(R)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 [M+1] ⁺	B

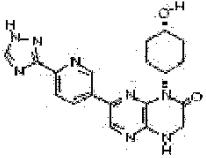
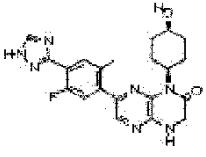
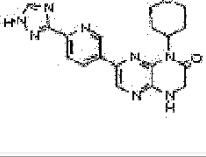
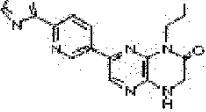
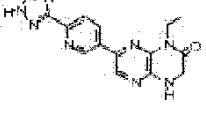
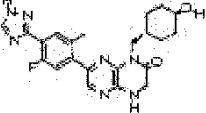
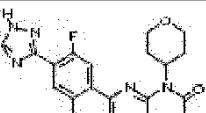
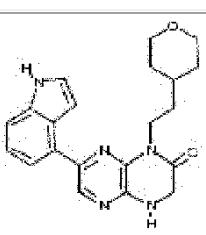
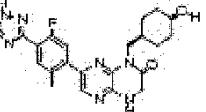
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
117		6-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,1 [M+1] ⁺	D
118		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-metil-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	377,4 [M+1] ⁺	B
119		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	350,5 [M+1] ⁺	D
120		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperidino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	362,1 [M+1] ⁺	D
121		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1] ⁺	D
122		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(cis-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,2 [M+1] ⁺	C
123		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	399,2 [M+1] ⁺	A
124		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenetil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	390,2 [M+1] ⁺	C

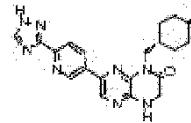
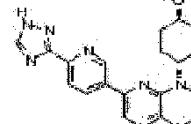
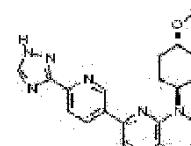
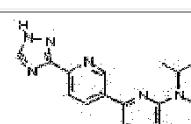
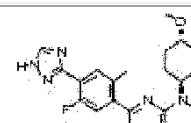
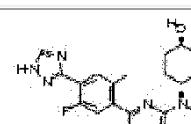
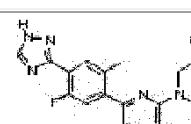
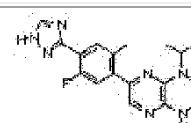
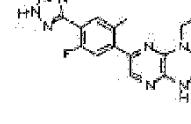
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
125		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 [M+1] ⁺	B
126		4-(ciclohexilmethyl)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	382,3 [M+1] ⁺	D
127		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((trans-4-metoxiciclohexil)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,2 [M+1] ⁺	D
128		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((cis-4-metoxiciclohexil)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,2 [M+1] ⁺	D
129		(R)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	356,2 [M+1] ⁺	B
130		(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	356,1 [M+1] ⁺	B
131		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	362,1 [M+1] ⁺	D
132		(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,3 [M+1] ⁺	D
133		9-[6-(1-hidroxi-isopropil)-3-piridil]-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	342,0 [M+1] ⁺	B

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
134		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 [M+1] ⁺	C
135		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	344,1 [M+1] ⁺	A
136		6-(2-amino-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	454,4 [M+1] ⁺	B
137		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	444,4 [M+1] ⁺	D
138		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidromorfolina[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	364 [M+1] ⁺	D
139		6-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	422,2 [M+1] ⁺	D
140		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	348,3 [M+1] ⁺	D
141		6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	322,2 [M+1] ⁺	C
142		6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	392,3 [M+1] ⁺	D

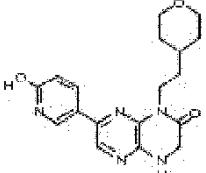
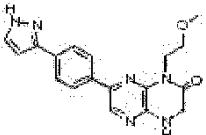
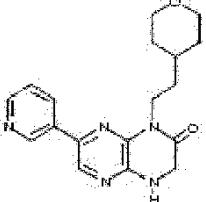
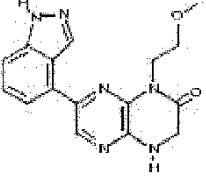
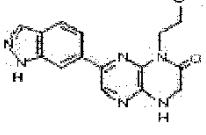
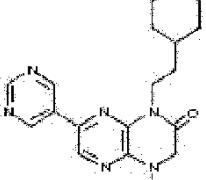
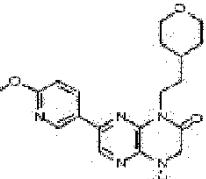
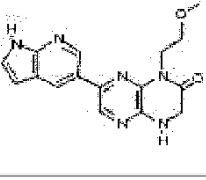
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
143		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1] ⁺	D
144		6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-ona	352,2 [M+1] ⁺	D
145		6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	420,3 [M+1] ⁺	D
146		6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	420,3 [M+1] ⁺	D
147		6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	393,3 [M+1] ⁺	B
148		6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	397,2 [M+1] ⁺	D
149		6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	406,2 [M+1] ⁺	D
150		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	452,3 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
151		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(<i>cis</i> -4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
152		7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,1 [M+1] ⁺	D
153		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((<i>cis</i> -4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	452,3 [M+1] ⁺	D
154		1-ethyl-7-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	295,1 [M+1] ⁺	A
155		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((<i>cis</i> -4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,4 [M+1] ⁺	D
156		7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 [M+1] ⁺	B
157		7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 [M+1] ⁺	D
158		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((<i>trans</i> -4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,3 [M+1] ⁺	D
159		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,2 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
160		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(<i>cis</i> -4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	393,3 [M+1] ⁺	D
161		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(<i>cis</i> -4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,2 [M+1] ⁺	D
162		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 [M+1] ⁺	D
163		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	353,2 [M+1] ⁺	D
164		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	323,2 [M+1] ⁺	D
165		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((<i>cis</i> -4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,1 [M+1] ⁺	D
166		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	410,3 [M+1] ⁺	D
167		7-(1H-indol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,2 [M+1] ⁺	C
168		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,2 [M+1] ⁺	D

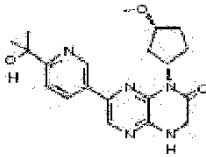
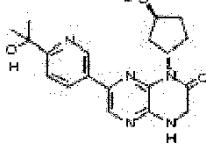
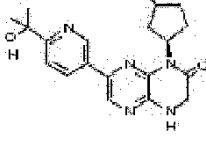
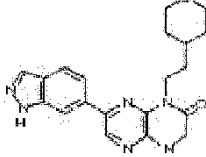
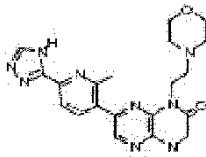
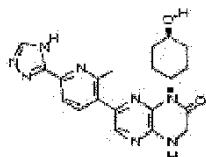
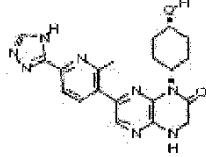
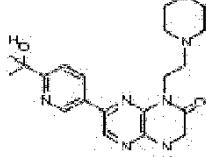
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
169		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((<i>cis</i> -4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,1 [M+1] ⁺	D
170		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	393,2 [M+1] ⁺	D
171		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(<i>trans</i> -4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
172		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	337,1 [M+1] ⁺	D
173		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(<i>trans</i> -4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,3 [M+1] ⁺	D
174		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,3 [M+1] ⁺	D
175		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	368,2 [M+1] ⁺	D
176		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	323,2 [M+1] ⁺	D
177		1-ethyl-7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	354,2 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
178		7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	356,1 [M+1] ⁺	B
179		1-isopropyl-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	351,4 [M+1] ⁺	D
180		5-(8-isopropil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida	327,4 [M+1] ⁺	D
181		7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 [M+1] ⁺	D
182		7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	355,1 [M+1] ⁺	C
183		7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	355,2 [M+1] ⁺	B
184		7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	369,3 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
185		7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	356,2 [M+1] ⁺	A
186		7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	351,3 [M+1] ⁺	D
187		7-(piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	340,1 [M+1] ⁺	B
188		7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	325,0 [M+1] ⁺	A
189		7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	324,7 [M+1] ⁺	A
190		7-(pirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	341,2 [M+1] ⁺	A
191		7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,2 [M+1] ⁺	B
192		1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	325,0 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
193		1-ethyl-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	295,2 [M+1] ⁺	C
194		1-ethyl-7-(1H-indazol-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	295,2 [M+1] ⁺	A
195		7-(piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	340,2 [M+1] ⁺	A
196		7-(6-aminopiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	355,1 [M+1] ⁺	D
197		1-metil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-ona	323,3 [M+1] ⁺	D
198		1-óxido de 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(8-(trans-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina	414,2 [M+1] ⁺	A
199		4-metil-5-(7-oxo-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)picolinamida	383,4 [M+1] ⁺	A
200		5-(8-((cis-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida	411,5 [M+1] ⁺	A

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
201		7-(1H-pirazol-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	329,4 [M+1] ⁺	A
202		1-(trans-4-metoxiciclohexil)-7-(4-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,5 [M+1] ⁺	D
203		3-((7-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)methyl)benzonitrilo	424,0 [M+1] ⁺	D
204		1-((trans-4-metoxiciclohexyl)methyl)-7-(4-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	435,5 [M+1] ⁺	D
205		3-(7-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida	382,1 [M+1] ⁺	A
206		5-(8-((trans-4-metoxiciclohexyl)methyl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-methylpicolinamida	411,5 [M+1] ⁺	A
207		3-((7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)methyl)benzonitrilo	401,2 [M+1] ⁺	D
208		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3R)-3-metoxiciclopentyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
209		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,1[M+1] ⁺	D
210		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,1[M+1] ⁺	D
211		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,1[M+1] ⁺	D
212		7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 [M+1] ⁺	D
213		7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	422,2 [M+1] ⁺	D
214		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
215		1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1] ⁺	D
216		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	399,2 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
217		1-isopropyl-7-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	351,5 [M+1] ⁺	D
218		7-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	380,2 [M+1] ⁺	A
219		1-((cis-4-methoxycyclohexyl)methyl)-7-(2-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	435,5 [M+1] ⁺	D
220		1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	384,2 [M+1] ⁺	D
221		1-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	384,2 [M+1] ⁺	D
222		4-(7-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2-yl)benzamida	382,3 [M+1] ⁺	D
223		7-(1H-indazol-5-yl)-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	379,2 [M+1] ⁺	B
224		7-(1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	379,2 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
225		7-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazine-2(1H)-one	393,2 [M+1] ⁺	D
226		1-((1S,3R)-3-metoxicyclopentyl)-7-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazine-2(1H)-one	407,5 [M+1] ⁺	D
227		1-((1R,3R)-3-metoxicyclopentyl)-7-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazine-2(1H)-one	407,5 [M+1] ⁺	D
228		1-((1R,3S)-3-metoxicyclopentyl)-7-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazine-2(1H)-one	407,5 [M+1] ⁺	D
229		1-((1S,3S)-3-metoxicyclopentyl)-7-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazine-2(1H)-one	407,5 [M+1] ⁺	D
230		7-(1H-indol-5-yl)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazine-2(1H)-one	378,2 [M+1] ⁺	D
231		1-ethyl-7-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazine-2(1H)-one	337,6 [M+1] ⁺	D
232		7-(1H-indol-6-yl)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazine-2(1H)-one	378,2 [M+1] ⁺	C

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
233		7-(4-(2-hydroxipropan-2-yl)phenyl)-1-(<i>trans</i> -4-metoxicyclohexyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	397,2 [M+1] ⁺	D
234		7-(6-(2-hydroxipropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,2 [M+1] ⁺	B
235		1-((<i>trans</i> -4-metoxicyclohexyl)methyl)-7-(2-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	435,4 [M+1] ⁺	D
236		7-(6-(2-hydroxipropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((<i>cis</i> -4-metoxicyclohexyl)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,3 [M+1] ⁺	D
237		1-(2-methoxethyl)-7-(4-methyl-2-(methylamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	368,3 [M+1] ⁺	D
238		7-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	395,2 [M+1] ⁺	B
239		7-(2-methyl-4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	308,3 [M+1] ⁺	D
240		1-(2-methoxethyl)-7-(4-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	367,4 [M+1] ⁺	D
241		1-benzylo-7-(2-methyl-4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
242		7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 [M+1] ⁺	D
243		7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,2 [M+1] ⁺	D
244		7-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,5 [M+1] ⁺	D
245		1-(trans-4-metoxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,2 [M+1] ⁺	D
246		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1] ⁺	D
247		7-(5-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,3 [M+1] ⁺	D
248		7-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,6 [M+1] ⁺	D
249		1-(2-metoxietil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	367,2 [M+1] ⁺	D
250		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans-4-metoxiciclohexil)methyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,3 [M+1] ⁺	D

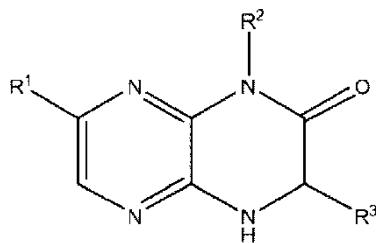
Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
251		1-(cyclopentylmethyl)-7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	368,3 [M+1] ⁺	B
252		7-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-1-(2-methoxethyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	343,2 [M+1] ⁺	A
253		(S)-7-(6-(1-hydroxyethyl)pyridin-3-yl)-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	384,3 [M+1] ⁺	D
254		(R)-7-(6-(1-hydroxyethyl)pyridin-3-yl)-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	384,3 [M+1] ⁺	D
255		7-(2-methyl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	407,3 [M+1] ⁺	D
256		7-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	397,2 [M+1] ⁺	D
257		7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	444,3 [M+1] ⁺	D
258		7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-3,4-dihdropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one	444,2 [M+1] ⁺	D

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
259		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	358,2 [M+1] ⁺	D
260		7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,4 [M+1] ⁺	D
261		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	344,3 [M+1] ⁺	A
262		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 [M+1] ⁺	A
263		7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	408,3 [M+1] ⁺	D
264		7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	394,2 [M+1] ⁺	D
265		7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,1 [M+1] ⁺	D
266		(R)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,5 [M+1] ⁺	B
267		(S)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,5 [M+1] ⁺	B

Compuesto nº	Estructura de Compuesto	Nombre de Compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
268		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	426,5 [M+1] ⁺	D
269		7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	408,5 [M+1] ⁺	D
270		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,4 [M+1] ⁺	D
271		7-(2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	420,4 [M+1] ⁺	D
272		7-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	406,0 [M+1] ⁺	D
273		1-(1-hidroxipropan-2-il)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	N/A	D
274		1-(2-hidroxietil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	353,3 [M+1] ⁺	D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (II):



(II)

o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5 R¹ es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclico sustituido o sin sustituir, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR y -NR₂, donde cada R es de forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir;
- 10 R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, y
- 15 R³ es H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir;
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R² es alquilo C₁₋₈ sin sustituir.
- 25 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R³ es H.
- 30 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es:
- 35 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 45 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 50 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 55 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-ethyl-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 60 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 65 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 70 7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 75 1-isopropil-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 80 7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 85 7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ethyl)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-aminopiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-metil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 3-((7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;
 1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 10 3-((7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;
 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 15 1-etyl-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 20 1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(2-metoxietil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(ciclopentilmetil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 25 25 (S)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (R)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 30 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 35 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 40 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

1-(1-hidroxipropan-2-il)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; ó

1-(2-hidroxietil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 6. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 3-((7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 3-((7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 10. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 11. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 1-etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 13. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-one o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, opcionalmente adecuado para administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.

35 15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14 para uso en un método de tratamiento o prevención de cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad o afecciones cardiovasculares.

40 16. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 15, donde el cáncer es de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, de cérvix, mama, ovarios, testículos, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, o tumores sólidos y tumores portados por la sangre; o

45 donde la afección inflamatoria es soriasis, asma, rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa o obesidad; o

donde la afección inmunológica es artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, enfermedad de Graves, encefalomielitis, diabetes de tipo II, dermatomiositis o rechazo de trasplante; o

50 donde la enfermedad relacionada con la edad es cáncer, obesidad, diabetes mellitus de tipo II, enfermedad autoinmune, enfermedad cardiovascular o degeneración neuronal.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 ó la composición farmacéutica de la reivindicación 14 para uso en la inhibición de una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, donde opcionalmente la quinasa es mTOR, DNA-PK ó PI3K, o una combinación de las mismas.
- 5 18. Un método *in vitro* para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde opcionalmente la quinasa es mTOR, DNA-PK ó PI3K, o una combinación de las mismas.
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 ó la composición farmacéutica de la reivindicación 14 para uso en un método de tratamiento o prevención de una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta de quinasa, donde opcionalmente la ruta de quinasa es la ruta mTOR/PI3K/Akt;
- 10 donde la afección es opcionalmente mieloma múltiple, linfoma de célula del manto, linfoma de células B grandes difusas, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrial, de ovario, gástrico, cervical o de próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; sarcomas; síndromes tumorales que resultan directa o indirectamente de defectos genéticos en PTEN, TSC1, TSC2, NF1, AMPK, LKB1, VHL o PKD1; enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome de tipo Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma endometrial, complejo de esclerosis tuberosa, linfangioleiomomatosis, neurofibromatosis 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma de célula renal, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus o enfermedad de riñón poliquístico; artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota; asma; bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome de intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; aterosclerosis; restenosis tras angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto de miocardio; apoplejía; daños isquémicos en el corazón, pulmón, tripa, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplante orgánico agudo o crónico; preservación de órganos para trasplante; fallo orgánico o pérdida de un miembro; enfermedad de injerto contra huésped; choque de endotoxina; fallo orgánico múltiple; soriasis; quemadura por exposición a fuego, productos químicos o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas a cirugía o lesiones traumáticas; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o vírica; caquexia; enfermedades angiogénicas o proliferativas.
- 15
- 20
- 25
- 30