

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 705**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2010 E 16172434 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3091021**

54 Título: **Métodos de síntesis y purificación de compuestos heteroarilo**

30 Prioridad:

26.10.2009 US 254917 P

27.04.2010 US 328480 P

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

01.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HARRIS, ROY L.;
SHEVLIN, GRAZIELLA;
LEE, BRANDEN GINGSEE;
PACKARD, GARRICK;
ZHAO, JINGJING;
JOKIEL, PATRICK ANTHONY;
MORTENSEN, DEBORAH;
RIGGS, JENNIFER;
GAMBOA, JUAN ANTONIO;
BEAUCHAMPS, MARIE GEORGES;
KREILEIN, MATTHEW MICHAEL;
PERRIN-NINKOVIC, SOPHIE;
PYE, PHILIP;
LEONG, WILLIAM WEI-HWA y
ELSNER, JAN**

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 2 751 705 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

Métodos de síntesis y purificación de compuestos heteroarilo

1. Campo

5 Se describen en este documento procedimientos que en general se refieren al campo de síntesis química y purificación, y más concretamente a métodos de síntesis y/o purificación de determinados compuestos heteroarilo.

2. Antecedentes

10 Desde hace más de 20 años se sabe que hay una conexión entre la fosforilación anormal de proteína y la causa o la consecuencia de enfermedades. Por consiguiente, las proteína cinasas se han convertido en un grupo de fármacos diana muy importante. Ver Cohen, Nature, 1:309-315 (2002). Se han utilizado clínicamente varios inhibidores de proteína cinasa en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas diabetes y accidente cerebrovascular. Ver Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001).

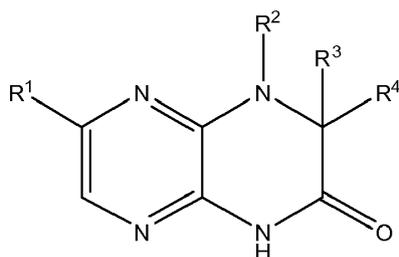
15 El esclarecimiento de la complejidad de las vías de la proteína cinasa y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas proteína cinasas y las vías de proteína cinasas resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteína cinasas que tienen actividad beneficiosa en múltiples cinasas o múltiples vías de cinasas. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos moduladores de cinasas.

20 La proteína llamada mTOR (diana mamífera de rapamicina), también llamada FRAP, RAFTI o RAPT1), es una proteína cinasa Ser/Thr de 2549 aminoácidos, que ha demostrado ser una de las proteínas más críticas en la vía de mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular. Georgakis y Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006). mTOR existe dentro de dos complejos, mTORC1 y mTORC2. mTORC1 es sensible a los análogos de rapamicina (tales como temsirolimus o everolimus) y mTORC2 es muy insensible a la rapamicina. Se evaluaron o se están evaluando varios inhibidores de mTOR en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. Temsirolimus fue aprobado para uso en carcinoma de células renales en 2007 y everolimus fue aprobado en 2009 para carcinoma de células renales que han progresado en inhibidores de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular. A su vez, sirolimus fue aprobado en 1999 para la profilaxis del rechazo de trasplante renal. El éxito interesante aunque limitado de estos compuestos de mTORC1 demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer y de rechazo de trasplante, y el mayor potencial para compuestos con actividad inhibidora tanto de mTORC1 como de mTORC2.

25 La mención o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que la referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

3. Compendio

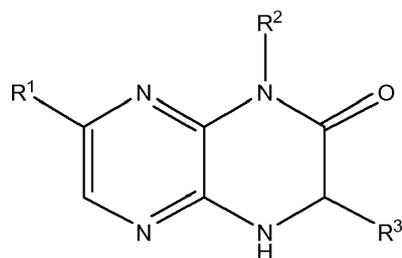
30 Se describen en este documento métodos para preparar compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

35 y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde R¹-R⁴ son como se definen en este documento.

Se describen también en este documento métodos para preparar compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



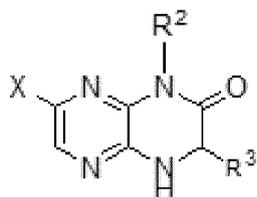
(II)

y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 - R^2 y R^3 son como se definen en este documento.

Se describen también en este documento intermedios químicos útiles en los métodos descritos en este documento.

5 La presente invención da a conocer los siguientes intermedios químicos:

un compuesto que tiene la fórmula (VI):



(VI)

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

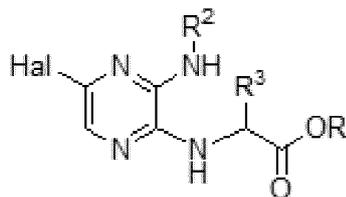
X es F, Cl, I, $B(OR^+)_2$ o $Sn(n\text{-butilo})_3$;

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

R^2 es alquilo C_{1-8} insustituido o cicloalquilo sustituido; y

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

un compuesto que tiene la fórmula (VII):



(VII)

15

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

Hal es un halógeno;

R es H o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es alquilo C_{1-8} insustituido o cicloalquilo sustituido; y

20

R^3 es H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o insustituido.

Los compuestos de fórmula (I) y (II), o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables (en donde se hace referencia a cada uno en este documento como "Compuestos 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 por inhibición de la vía de cinasas, por ejemplo, la vía de mTOR/PI3K/Akt.

Las presentes realizaciones se pueden entender más plenamente con referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que tienen como fin ejemplificar realizaciones no limitativas.

4. Descripción detallada

5 4.1 Definiciones

Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico, de cadena lineal o ramificado, saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, típicamente entre 1 y 8 carbonos o, en algunas realizaciones, entre 1 y 6, 1 y 4, o 2 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; aunque los alquilos ramificados saturados 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 limitarse a ello, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros. Cuando se dice que los grupos alquilo descritos en este documento están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como aquellos que se hallan en los compuestos y realizaciones ilustrativos descritos en este documento, además de halógeno (cloro, yodo, bromo o fluro); 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; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)₂ u O(alquil)aminocarbonilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido o insustituido.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene entre 3 y 10 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados o en puente que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo posee entre 3 y 8 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones, el número de átomos de carbono del anillo oscila entre 3 y 5, 3 y 6, o 3 y 7. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillos individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclohexilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de múltiples anillos o anillos en puente, como adamantilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o insustituido. Dichos grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanona y similares.

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

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillos arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos del anillo en un sistema de anillo heteroaromáticos, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen 5 o 6 átomos de carbono, y en otras entre 6 y 9 o incluso 6 y 10 átomos en las porciones del anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En determinadas realizaciones, el sistema de anillos heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, grupos tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 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, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se reemplazan en forma independiente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros del anillo, mientras que dichos otros grupos tienen 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 8 miembros del anillo. Los heterociclilos pueden además estar unidos a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o insustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados y saturados, como por ejemplo, imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. El término heterociclilo incluye especies de anillos condensados, incluidos aquellos que comprenden grupos aromáticos condensados y no aromáticos, como por ejemplo benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. La frase incluye además sistemas de anillos policíclicos puente que contienen un heteroátomo tal como, aunque sin limitarse a ello, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen,

aunque sin limitarse a ello, aziridinilo, azetidino, pirrolidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, 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), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditanilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizino, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditinilo, benzoxatinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo; por ejemplo, grupos 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, o 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo sustituido representativos pueden ser monosustituidos o sustituidos más de una vez, como, aunque sin limitarse a ello, grupos piridilo o morfolinilo, que están sustituidos en 2, 3, 4, 5 o 6, o disustituidos con varios sustituyentes tales como aquellos que se mencionan en lo sucesivo.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo se definieron anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, cicloalquilo o alquilo y cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclohexilpropilo. Los grupos cicloalquilalquilo sustituido representativos pueden ser mono-sustituidos o sustituidos más de una vez

Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en donde alquilo y arilo se definieron anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, arilo o alquilo y arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo condensados tales como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterocicloalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, en donde alquilo y heterociclilo se definieron anteriormente. Los grupos heterocicilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, heterociclilo o alquilo y heterociclilo del grupo. Los grupos heterocicilalquilo representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, pirdina-3-il metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, tetrahidrofuran-2-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo e indol-2-il propilo.

Un "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se describió anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), en donde el alquilo se definió anteriormente.

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), en donde alquilo se definió anteriormente.

Un grupo "amino" es un radical de la fórmula: -NH₂.

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquil)₂, en donde cada alquilo es en forma independiente como se definió anteriormente.

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

Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) o -C(O)NH₂, en donde cada R[#] es en forma independiente un alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o grupo heterociclilo sustituido o insustituido como se define en este documento.

Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: -NHC(O)(R[#]) o -N(alquil)C(O)(R[#]), en donde cada alquilo y R[#] es en forma independiente como se definió anteriormente.

Un grupo "alquilsulfonilamino" es un radical de la fórmula: -NHSO₂(R[#]) o -N(alquil)SO₂(R[#]), en donde cada alquilo y R[#] se definió anteriormente.

Un grupo "urea" es un radical de la 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[#]) o -NH(CO)NHR[#], en donde cada alquilo y R[#] es en forma independiente como se definió anteriormente.

Cuando se dicen que los grupos descritos en este documento, con la excepción del grupo alquilo, están "sustituidos," pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes son aquellos que se encuentran en los compuestos y realizaciones ilustrativos descritos en este

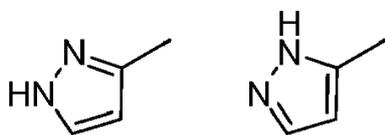
documento, además de halógeno (cloro, yodo, bromo o fluro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; 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; aralquiloxi; heterocicloloxi; y heterocicllil alcoxi.

Tal como se emplea en este documento, la expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable, como un ácido inorgánico o una base y un ácido orgánico y una base. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos heteroarilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, entre otros, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen por lo tanto sales de hidrocloreto y mesilato. Otros se conocen en la técnica, ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Tal como se emplea en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o la expresión "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto heteroarilo que está sustancialmente libre de otros estereoisómero de ese 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 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos heteroarilo pueden tener centros quirales y pueden ocurrir como racematos, enantiómeros o diastereómeros individuales y sus mezclas. Todas esas formas isoméricas se incluyen dentro de las realizaciones descritas en este documento, incluidas sus mezclas. El uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos heteroarilo, además del uso de mezclas de esas formas, se abarca en las realizaciones descritas en este documento. Por ejemplo, se pueden usar mezclas que comprenden cantidades equivalentes o no equivalentes de los enantiómeros de un compuesto heteroarilo particular en los métodos y composiciones descritos en este documento. Estos isómeros se pueden sintetizar asimétricamente o resolverse usando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Ver, 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 Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

También se ha de destacar que los compuestos heteroarilo pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de estos, e isómeros cis y trans o una mezcla de estos. En determinadas realizaciones, los compuestos heteroarilo se aíslan o bien como el isómero cis o trans. En otras realizaciones, los compuestos heteroarilo son una mezcla de los isómeros cis y trans.

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



Como entenderá fácilmente el experto en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomería, y todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) están dentro del alcance de la presente invención.

5 Se debe observar también que los compuestos 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 isotópicamente enriquecidos, como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C) o nitrógeno-15 (^{15}N). Tal como se emplea en esta memoria, un "isotópologo" es un compuesto isotópicamente enriquecido. La expresión "isotópicamente enriquecido" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" puede además referirse a un compuesto que contiene por lo menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. La expresión "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo determinado. Los compuestos radiomarcados e isotópicamente enriquecidos son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, p. ej., reactivos para ensayos de unión, y agentes diagnósticos, p. ej., agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos heteroarilo descritas en este documento, radiactivas o no, tienen como fin estar incluidas dentro del alcance de las realizaciones que se dan a conocer en este documento. En algunas realizaciones, se dan a conocer isotópologos de los compuestos heteroarilo, por ejemplo, los isotópologos son compuestos heteroarilo enriquecidos con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

20 "Tratar", tal como se emplea en este documento, significa un alivio, total o parcial, de la enfermedad o trastorno, o los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno, o la ralentización, o el cese del progreso o el empeoramiento de la enfermedad o trastorno, o síntomas asociados con la enfermedad o trastorno.

25 "Prevenir", tal como se emplea en este documento, significa la prevención del inicio, la recurrencia o la propagación de la enfermedad o trastorno, o los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno, en un paciente que conlleva riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

La expresión "cantidad eficaz" en relación con un compuesto heteroarilo significa, en una realización, una cantidad capaz de aliviar, total o parcialmente, los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno, o de demorar o cesar el progreso o el empeoramiento de esos síntomas, o, en otra realización, una cantidad capaz de prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que conlleva riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno como se describe en este documento, 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 vía de cinasa, por ejemplo, la vía de mTOR/PI3K/Akt. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto heteroarilo es una cantidad que inhibe una cinasa en una célula, como por ejemplo *in vitro* o *in vivo*. En una realización, la cinasa es mTOR, DNA-PK, PI3K o una de sus combinaciones. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto heteroarilo inhibe la cinasa en una célula en 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en comparación con la actividad de la cinasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto heteroarilo, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de un paciente en dosis unitaria tanto para administración oral como parenteral. Como será obvio para el experto en la técnica, se espera que la cantidad eficaz de un compuesto heteroarilo descrita en este documento pueda variar dependiendo de la indicación a tratar, p. ej., la cantidad eficaz de un compuesto heteroarilo probablemente sería diferente para tratar a pacientes que sufren o que conllevan riesgo de afecciones inflamatorias en relación con la cantidad eficaz del compuesto para tratar a pacientes que sufren o que conllevan riesgo de un trastorno diferente, p. ej., cáncer o un trastorno metabólico.

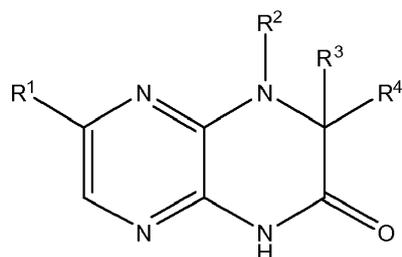
El término "paciente" incluye un animal, entre ellos, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya, en una realización un mamífero, en otra realización, un ser humano.

50 El término "cáncer" se refiere a cualquiera de diversas neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células que pueden invadir el tejido circundante y formar metástasis en nuevos sitios del cuerpo. Tanto los tumores benignos como los malignos se clasifican de acuerdo con el tipo de tejido en el que se encuentran. Por ejemplo, los fibromas son neoplasias de tejido conjuntivo fibroso, y los melanomas son tumores anormales de células pigmentarias (melanina). Los tumores malignos que se originan en el tejido epitelial, p. ej., en la piel, los bronquios y el estómago se denominan carcinomas. Los tumores malignos de tejido epitelial tales como los que se encuentran en la mama, la próstata y el colon se conocen como adenocarcinomas. Los tumores malignos del tejido conjuntivo, p. ej., músculo, cartilago, tejido linfático y hueso, se denominan sarcomas. Los linfomas y las leucemias son tumores malignos que surgen de los glóbulos blancos. A través del proceso de metástasis, la migración de las células tumorales hacia otras áreas del cuerpo establece neoplasias en áreas fuera del sitio de la aparición original. Los tejidos son uno de los sitios más favorecidos de metástasis de tumores malignos, que ocurren en aproximadamente 60 30% de todos los casos de cáncer. Entre los tumores malignos, el cáncer de pulmón, mama, próstata o similar es particularmente propenso a formar metástasis óseas.

En el contexto de neoplasias, cáncer, crecimiento de tumores o crecimiento de células tumorales, la inhibición se puede evaluar demorando la aparición de tumores primarios o secundarios, demorando el desarrollo de tumores primarios o secundarios, reduciendo la aparición de tumores primarios o secundarios, demorando la intensidad de los efectos secundarios de la enfermedad, cesando el crecimiento del tumor y provocando la regresión de tumores, entre otros. En el extremo, la inhibición completa se define en este documento como prevención o quimioprevención. En este contexto, el término "prevención" incluye o bien prevenir el inicio de neoplasia clínicamente evidente o prevenir el inicio de una etapa de neoplasia preclínicamente evidente en individuos que conllevan riesgo. Esta definición también está destinada a abarcar la prevención de transformación en células malignas o el cese o la reversión de la progresión de células pre-malignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos en riesgo de desarrollar la neoplasia.

4.2 Síntesis de compuestos heteroarilo

Se describen en este documento métodos para preparar compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

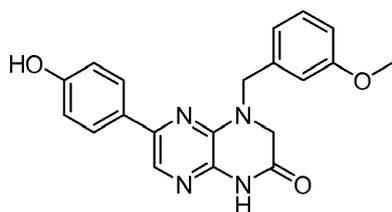
15 R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido o heterociclilalquilo sustituido o insustituido;

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, heterociclilalquilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido o cicloalquilalquilo sustituido o insustituido;

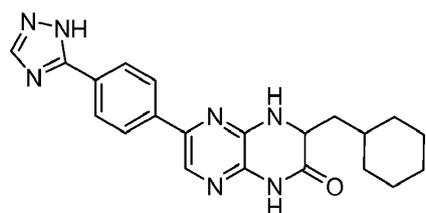
20 R³ y R⁴ son cada uno en forma independiente H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, heterociclilalquilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido, cicloalquilalquilo sustituido o insustituido, o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o insustituido o un heterociclilo sustituido o insustituido;

o R² y uno de R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o insustituido;

25 siempre que el compuesto no sea ninguno de los compuestos representados a continuación, a saber:

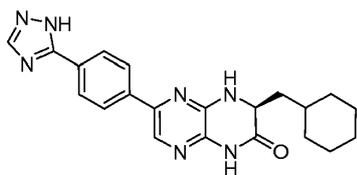


6-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



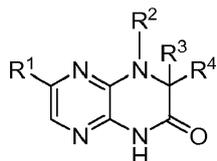
6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

30 o



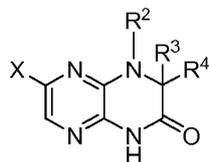
(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

Se describen en este documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (I),



(I)

5 en donde el método comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (III)



(III)

con R¹-Y en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, en donde dicho contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en este documento, y

10 X es halógeno, B(OR⁺)₂ o Sn(R⁺⁺)₃;

Y es halógeno, triflato, B(OR⁺)₂ o Sn(R⁺⁺)₃; en donde

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

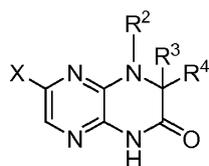
o

b) cuando Y es halógeno (por ejemplo Br, Cl o I) o triflato, entonces X es B(OR⁺)₂ o Sn(R⁺⁺)₃;

15 en donde cada R⁺ es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ sustituido o insustituido, 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.

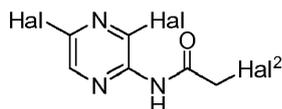
Típicamente, el disolvente es dimetilformamida, isopropanol, dioxano, tolueno, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de isopropilo, dimetil sulfóxido, acetona, metanol, éter metil t-butílico o una de sus combinaciones, con o sin la presencia de agua, y el catalizador de paladio es dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) dicloro-metano), paladio(dba)₂/tri-*o*-tolilfosfina, dicloro[1,1'-bis(diterc-butilfosfino)ferroceno]paladio, diclorobis(*p*-dimetilamino fenilditbutilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), o acetato de paladio (II)/4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. En algunos ejemplos, cuando X o Y es un halógeno, el halógeno es Br. En algunos ejemplos, cuando X o Y es B(OR⁺)₂, el contacto ocurre en presencia de una base tal como carbonato de sodio, trietil amina, diisopropiletil amina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio o hidróxido de sodio. En algunos de dichos ejemplos, B(OR⁺)₂ es B(OH)₂ o B(-OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O-). En otros ejemplos, cuando X o Y es Sn(R⁺⁺)₃ el contacto opcionalmente ocurre en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de sodio, diisopropiletil amina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio o hidróxido de sodio. En algunos de dichos ejemplos, R⁺⁺ es metilo o n-butilo.

30 Se describen también en este documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (III),



(III)

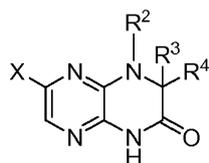
en donde el método comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

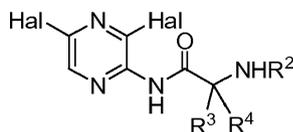
- 5 con R²-NH₂ en un disolvente, tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropililamina, en donde el contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (III), en donde R² es como se define en este documento, R³ y R⁴ son H, X es un halógeno tal como Br, Hal es un halógeno tal como Br y Hal² es Br o I.

Se describen también en este documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (III),



(III)

- 10 en donde el método comprende ciclar un compuesto de fórmula (V)



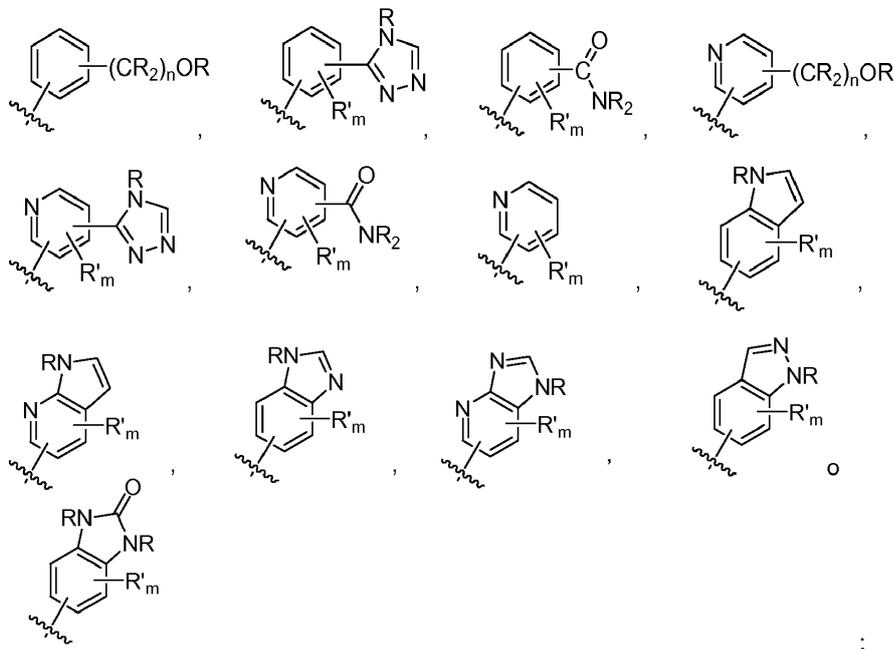
(V)

- 15 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 de sodio, en donde dicha ciclización ocurre bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (III), en donde R² es como se define en este documento, R³ y R⁴ son como se definen en este documento, X es un halógeno tal como Br y Hal es un halógeno tal como Br.

En determinadas realizaciones, se describen en este documento sales (incluidas sales farmacéuticamente aceptables), solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula (III), fórmula (IV) y fórmula (V).

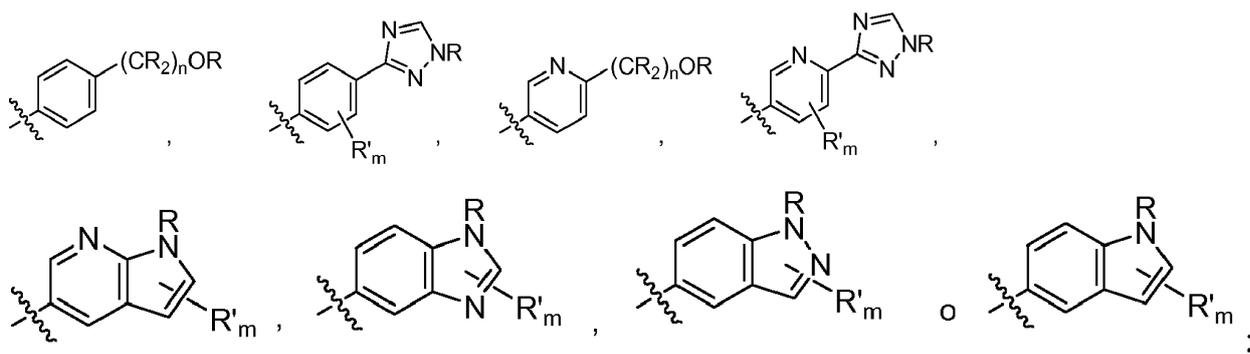
- 20 En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R¹ es arilo sustituido o insustituido o heteroarilo sustituido o insustituido. En un ejemplo, R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunos ejemplos, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o insustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o insustituido), halógeno (por ejemplo flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo) e hidroxilo. En otros ejemplos, R¹ es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o insustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR y -NR₂, en donde cada R es en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido. Incluso en otros ejemplos, R¹ es 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, y -NR₂, en donde cada R es en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido.
- 25
- 30

En algunos ejemplos de los compuestos de fórmula (I), R¹ es



- 5 en donde R es en cada caso en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada caso en forma independiente un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la técnica han de entender que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar sujetado a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos condensados. Los expertos en la técnica han de entender también que el enlace conector de R¹ (designado por la línea ondulada entrecruzada) se puede sujetar a cualquiera de los átomos en cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos condensados.
- 10

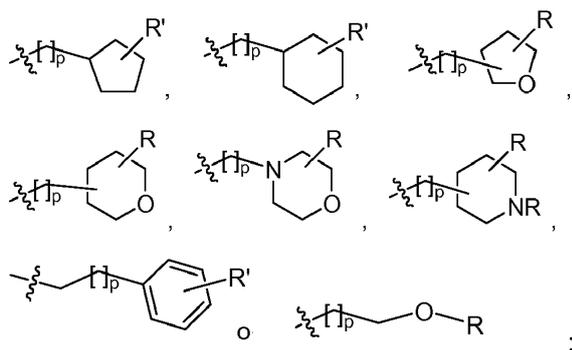
En algunos ejemplos de los compuestos de fórmula (I), R¹ es



- 15 en donde R es en cada caso en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido; R' es en cada caso en forma independiente un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido, halógeno, ciano, -OR o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

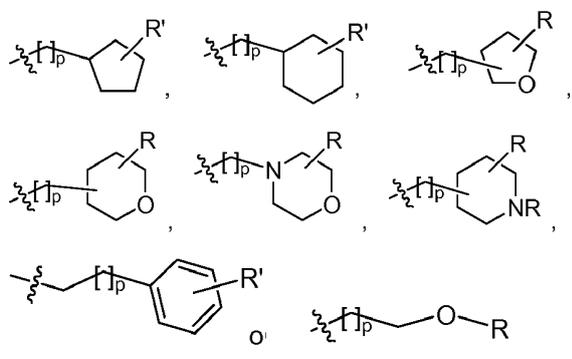
- 20 En algunos ejemplos de los compuestos de fórmula (I), R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido o cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido-heterociclilo, alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido-arilo, o alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido-cicloalquilo. Por ejemplo, R² es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, (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)-tetrahidrofurano o (alquil C₁₋₄)-tetrahidropirano, cada uno opcionalmente sustituido.

En otros ejemplos, R² es H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)(OR),



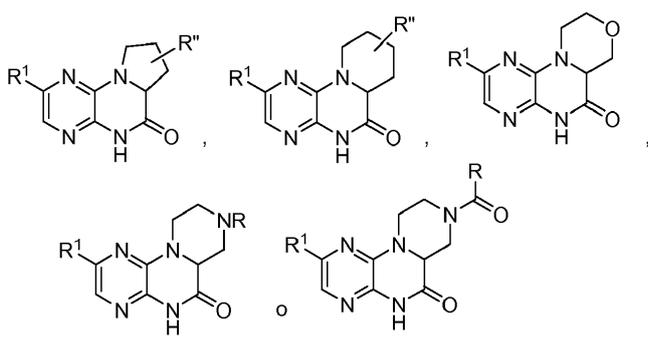
5 en donde R es en cada caso en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada caso en forma independiente H, -OR, ciano o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

En algunos de dichos ejemplos, R² es H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)(OR),



10 en donde R es en cada caso en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₂ sustituido o insustituido; R' es en cada caso en forma independiente H, -OR, ciano o un alquilo C₁₋₂ sustituido o insustituido; y p es 0-1.

15 En algunos otros ejemplos de compuestos de fórmula (I), R² y uno de R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo sustituido o insustituido. Por ejemplo, en algunos ejemplos, el compuesto de fórmula (I) es



en donde R es en cada caso en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido; R'' es H, OR, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido; y R¹ es como se define en este documento.

20 En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R³ y R⁴ son ambos H. En otros, uno de R³ y R⁴ es H y el otro es distinto de H. Incluso en otros, uno de R³ y R⁴ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y el otro es H. Incluso en otros, tanto R³ como R⁴ son alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo).

25 En algunos de dichos ejemplos descritos anteriormente, R¹ es arilo sustituido o insustituido o heteroarilo sustituido o insustituido. Por ejemplo, R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrol[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 opcionalmente sustituido. E algunos ejemplos, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o

insustituído, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otros, R¹ es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituído, heterociclilo sustituido o insustituído, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR y -NR₂, en donde cada R es en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído. En otros, R¹ es 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituído, y -NR₂, en donde cada R es en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído.

En ciertos ejemplos, los compuestos de fórmula (I) tienen un grupo R¹ expuesto en este documento y un grupo R² expuesto en este documento.

10 En algunos ejemplos de los compuestos de fórmula (I), el compuesto en una concentración de 10 μM inhibe mTOR, DNA-PK o PI3K o una de sus combinaciones, en por lo menos aproximadamente 50%. Se puede demostrar que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de las cinasas anteriormente mencionadas en cualquier sistema de ensayo adecuado, como aquellos descritos en los Ejemplos de este documento.

En algunos ejemplos de los compuestos de fórmula (I), el compuesto es

15 6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-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-((tetrahydro-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;

20 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;

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;

25 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)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;

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;

30 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;

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;

35 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;

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;

40 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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-etil-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;

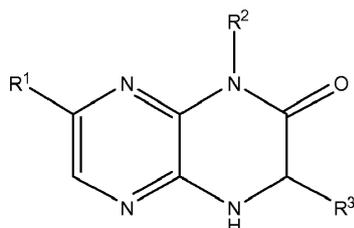
- 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-etil-6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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;
5 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;
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;
10 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)benzotriilo;
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;
15 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;
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;
20 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;
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;
25 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;
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;
30 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;
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;
35 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-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
40 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

ES 2 751 705 T3

- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-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;
5 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[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'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
10 4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-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;
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;
15 (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;
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-etil-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;
20 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;
(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;
25 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-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;
30 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;
6-(6-(2-hidroxiopropan-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-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
35 (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;
6-(6-(2-hidroxiopropan-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;
40 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(2-hidroxiopropan-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;
6-(4-(2-hidroxiopropan-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;
- 5 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;
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;
- 10 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;
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;
- 15 4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-(ciclopentilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-neopentil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 6-(6-(2-hidroxiopropan-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;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(3aS,2R)-2-metoksi-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-metoksi-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-metoksi-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,3aS)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-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;
- 35 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
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-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-phenetil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 10 (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-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;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 15 6-(2-ammo-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)encil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-(trifluorometil)encil)-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;
 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;
 20 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;
 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etil-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)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-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;
 25 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(trifluorometil)encil)-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;
 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; o
 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.
 30 Se describen también en este documento métodos para preparar compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

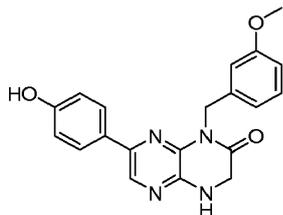
y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido o heterocicilalquilo sustituido o insustituido;

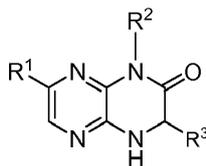
5 R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, heterocicilalquilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido o cicloalquilalquilo sustituido o insustituido;

R³ es H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido;

siempre que el compuesto de fórmula (II) no sea 7-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, descrito a continuación:

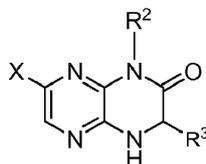


10 Se describen también en este documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (II),



(II)

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



(VI)

15 con R¹-Y en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, en donde dicho contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde R¹, R² y R³ son como se definen en este documento, y

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

o

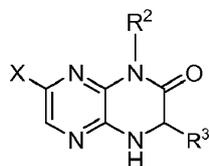
b) cuando Y es halógeno (por ejemplo Br, Cl o I) o triflato, entonces X es B(OR⁺)₂ o Sn(R⁺⁺)₃;

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

Típicamente, el disolvente es dimetilformamida, isopropanol, dioxano, tolueno, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, isopropil acetato, dimetil sulfóxido, acetona, metanol, éter metil t-butílico o una de sus combinaciones, con o sin la presencia 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(diterc-butilfosfino)ferroceno]paladio, diclorobis(*p*-dimetilamino fenilditbutilfosfina)paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloro(2-difenilfosfino etil trimetilamonio)paladio, acetato/4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno de paladio (II). En algunos ejemplos, cuando X o Y es un halógeno, el halógeno es Br. En algunos ejemplos, cuando X o Y es B(OR⁺)₂, el contacto ocurre en presencia de una base tal como carbonato de sodio, trietil amina, diisopropiletil amina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio o hidróxido de sodio. En algunos de dichos ejemplos, B(OR⁺)₂ es B(OH)₂ o B(-OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O-). En otros ejemplos, cuando X o Y es Sn(R⁺⁺)₃ el contacto opcionalmente ocurre en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de sodio, diisopropiletil amina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio o hidróxido de sodio. En algunos de dichos ejemplos, R⁺⁺ es

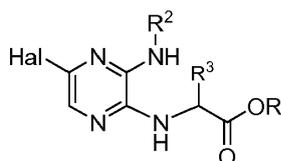
metilo o n-butilo.

Se describen también en este documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (VI),



(VI)

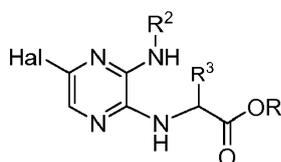
en donde el método comprende ciclar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

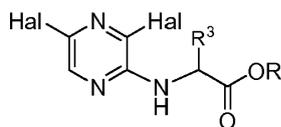
5 En presencia de una base, tal como butóxido de potasio, o un ácido, tal como ácido acético, TFA, HCl o ácido fosfórico, en donde dicha ciclización ocurre bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (VI), en donde R² y R³ son como se definen en este documento, Hal es un halógeno tal como Br y R es H o alquilo C₁₋₄, o la sal de metal alcalino del carboxilato, por ejemplo, la sal de sodio. Típicamente, la ciclización se efectúa en un disolvente, tal como por ejemplo metanol o agua.

Se describen también en este documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (VII),



(VII)

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



(VIII)

15 con R²-NH₂ en un disolvente, como dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropilamina, en donde dicho contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (VII), en donde R² y R³ son como se definen en este documento, y Hal es un halógeno tal como Br.

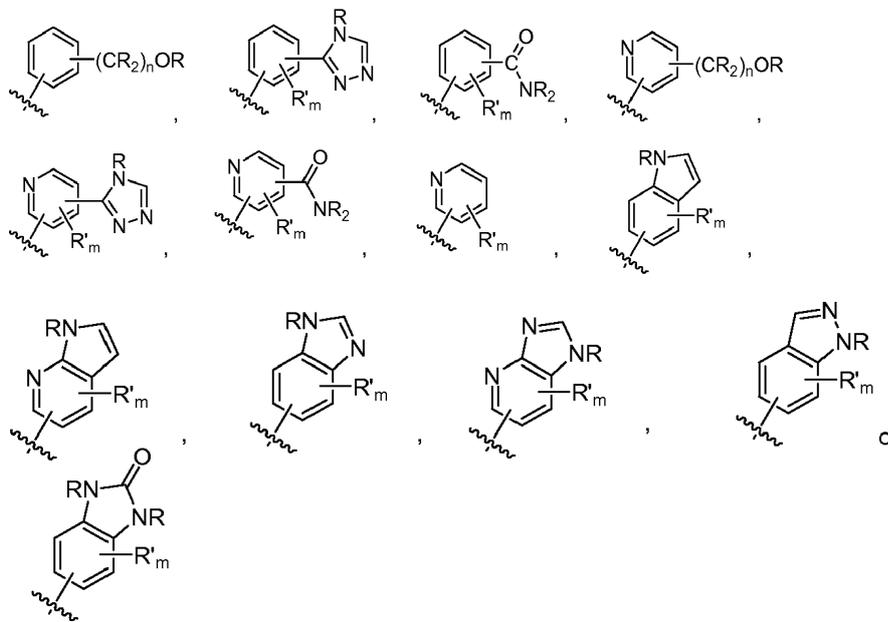
20 En determinadas realizaciones, se describen en este documento sales (incluidas sales farmacéuticamente aceptables), solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula (VI), fórmula (VII) y fórmula (VIII).

25 En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (II), R¹ es arilo sustituido o insustituido o heteroarilo sustituido o insustituido. Por ejemplo, R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo, 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 opcionalmente sustituido. En algunos ejemplos, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o insustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o insustituido), halógeno (por ejemplo flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otros ejemplos, R¹ es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o insustituido (por ejemplo, un triazolilo sustituido o

insustituído), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), -OR y -NR₂, en donde cada R es en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído. En algunos ejemplos, R¹ es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituído, y -NR₂, en donde cada R es en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído.

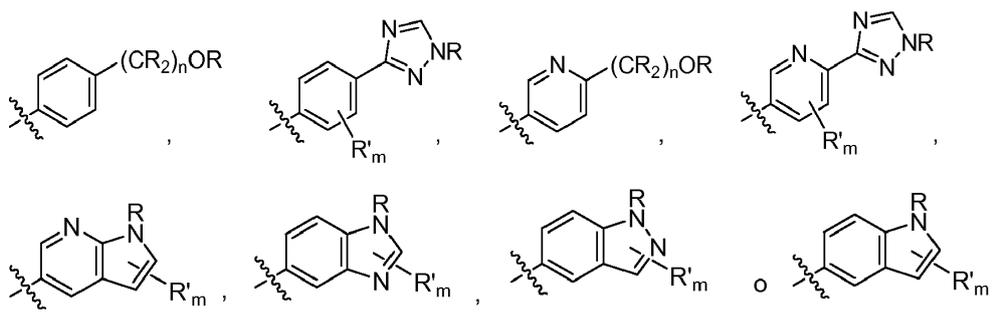
5

En algunos ejemplos, R¹ es



10 en donde R es en cada caso en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído (por ejemplo, metilo); R' es en cada caso en forma independiente un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, fluoro), ciano, -OR o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la técnica han de entender que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar sujeto a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos condensados.

15 En algunos ejemplos de los compuestos de fórmula (II), R¹ es

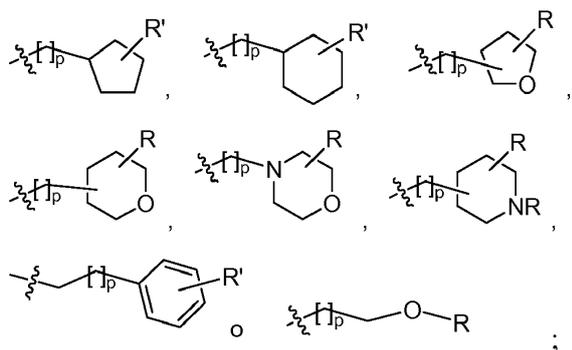


en donde R es en cada caso en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído; R' es en cada caso en forma independiente un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído, halógeno, ciano, -OR o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

20 En algunos ejemplos de los compuestos de fórmula (II), R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituído o cicloalquilo sustituido o insustituído, heterociclilo sustituido o insustituído, alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído-heterociclilo, alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído-arilo, o alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituído-cicloalquilo. Por ejemplo, R² es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-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)-morfolinilo, (alquil C₁₋₄)-tetrahidrofuranilo o (alquil C₁₋₄)-tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

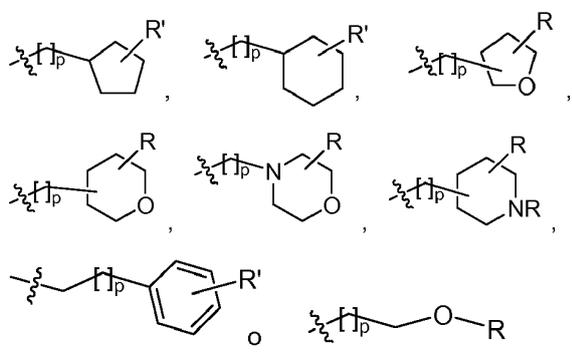
25

En otros ejemplos, R² es H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)(OR),



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

En otros ejemplos de los compuestos de fórmula (II), R² es H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)(OR),



10 en donde R es en cada caso en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₂ sustituido o insustituido; R' es en cada caso en forma independiente H, -OR, ciano o un alquilo C₁₋₂ sustituido o insustituido; y p es 0-1.

En otros ejemplos de los compuestos de fórmula (II), R³ es H.

15 En algunos de dichos ejemplos descritos en este documento, R¹ es arilo sustituido o insustituido o heteroarilo sustituido o insustituido. Por ejemplo, R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunos ejemplos, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, aminocarbonilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otros, R¹ es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, heterociclilo sustituido o insustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR y -NR₂, en donde cada R es en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido. Incluso en otros, R¹ es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, y -NR₂, en donde cada R es en forma independiente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido.

En ciertos ejemplos, los compuestos de fórmula (II) tienen un grupo R¹ expuesto en este documento y un grupo R² expuesto en este documento.

30 En algunos ejemplos de los compuestos de fórmula (II), el compuesto en una concentración de 10 μM inhibe mTOR, DNA-PK o PI3K o una de sus combinaciones, en por lo menos aproximadamente 50%. Se puede demostrar que los compuestos de fórmula (II) son inhibidores de las cinasas anteriormente mencionadas en cualquier sistema de ensayo adecuado, como aquellos descritos en los Ejemplos de este documento.

En algunos ejemplos de los compuestos de fórmula (II), el compuesto es

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;

35 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-etil-7-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 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-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-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;
 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;
- 10 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
 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-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)phcnil)-1-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
 7-(1H-indol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-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-((*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-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)-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)-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;
- 25 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
- 30 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;
 1-etil-7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-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;
 5-(8-isopropil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
- 35 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-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;

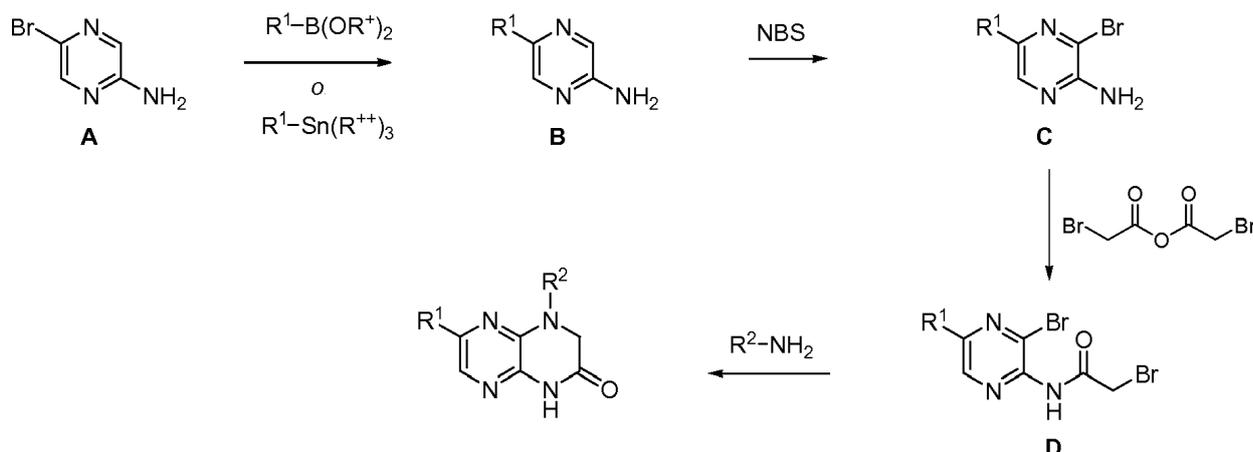
- 7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 7-(pirimidin-5-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;
 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-etil-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-etil-7-(1H-indazol-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 7-(piridin-4-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;
 1-óxido de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina;
- 15 4-metil-5-(7-oxo-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)picolinamida;
 5-(8-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
 7-(1H-pirazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-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-(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;
- 20 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-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
 5-(8-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
- 25 3-((7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 7-(1H-indazol-6-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-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
 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;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 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;
 7-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-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-*(trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-*(cis*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
 7-(1H-indazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 7-(1H-pirrol-2-il)piridin-5-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)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-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 1-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-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-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-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-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 15 7-(1H-indol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
 7-(1H-indol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-*(trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 20 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-hidroxiopropan-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-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 25 7-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-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-benzil-7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
 30 7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-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;
 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;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-*(trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 35 7-(5-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-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-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 40 1-(ciclopentilmetil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (S)-7-(6-(1-hidroxi-etil)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-hidroxi-etil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 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-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)benzil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)benzil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 10 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;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 15 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;
 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;
 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;
 20 (R)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (S)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 25 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 30 7-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(1-hidroxiopropan-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; o
 1-(2-hidroxi-etil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

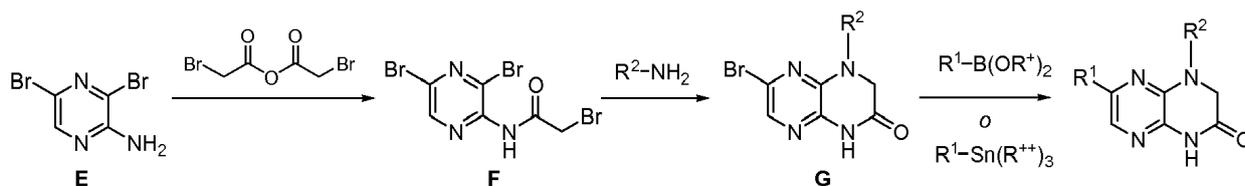
4.3 Métodos para preparar compuestos heteroarilo

- 35 Los compuestos heteroarilo se preparan como se señala en los Esquemas 1-9 que se exponen a continuación, así como también en los ejemplos expuestos en la Sección 5.1. Se ha de entender que el experto en la técnica puede modificar los procedimientos expuestos en los esquemas ilustrativos y ejemplos para arribar al producto deseado.



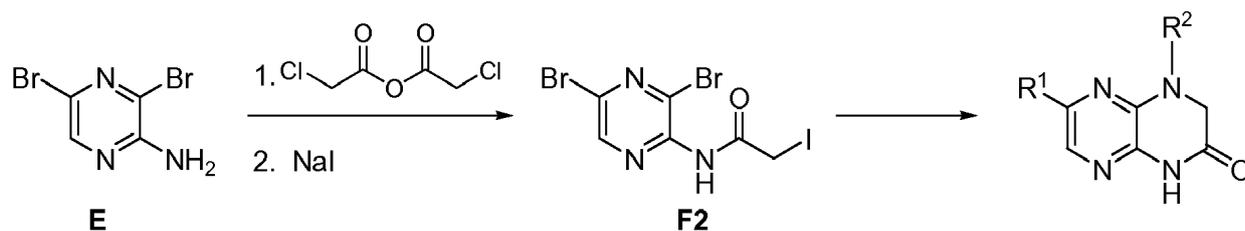
Esquema 1

La síntesis de los compuestos de fórmula (I) se muestra en el Esquema 1. Comenzando por 5-bromopirazin-2-amina **A**, se puede introducir el grupo R^1 usando el ácido borónico o el éster de borato apropiado (R^+ es H, o junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forman un boronato cíclico), catalizador de paladio (tal como, por ejemplo, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano), disolvente (tal como dimetilformamida) y base (tal como carbonato sódico) a través de un acoplamiento Suzuki, o alternativamente con el estannano apropiado (R^{++} es alquilo C_{1-4}), catalizador de paladio (tal como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceni]paladio(II)diclorometano o paladio(dba)₂/tri-*o*-tolilfosfina) y disolvente (tal como dimetilformamida con o sin adición de una base tal como trietilamina) usando metodología de acoplamiento Stille. Las condiciones de reacción y reactivos típicos para las reacciones Suzuki y Stille se pueden hallar en este documento (ver 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 referencias allí citadas). R^1 amino pirazina **B** resultante se puede bromar usando NBS u otras condiciones de bromación estándar para proporcionar el intermedio bromado **C**, que luego se somete a reacción con anhídrido 2-bromoacético para dar el intermedio acilado **D**. El sustituyente R^2 se introduce a través de adición de amina a **D** y posterior cierre del anillo, en presencia de una base de amina (tal como, por ejemplo, trietil amina) y calentando en un disolvente apropiado (tal como acetonitrilo) para dar los productos deseados.



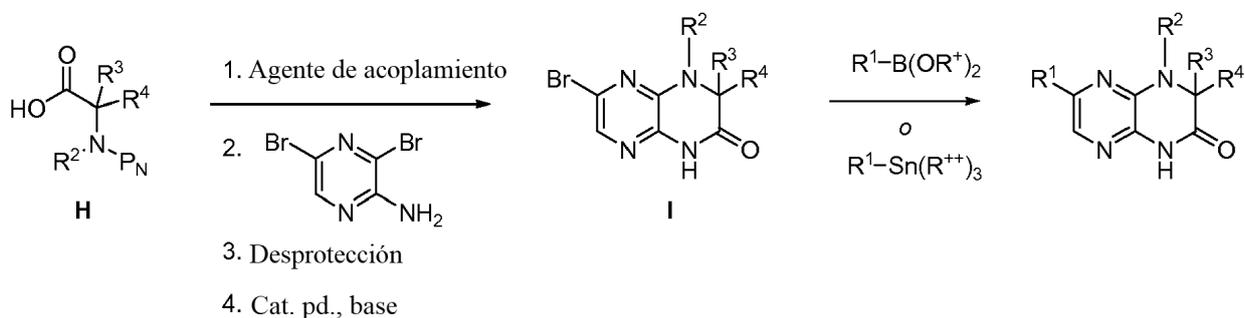
Esquema 2

Alternativamente, como se muestra en el Esquema 2, se trata 3,5-dibromopirazin-2-amina **E**, con anhídrido 2-bromoacético como anteriormente para proporcionar el intermedio **F**. Como se describió anteriormente, el sustituyente R^2 se introduce a través de la adición de amina a **F** y posterior cierre del anillo para proporcionar el intermedio **G**. El grupo R^1 puede luego introducirse usando los métodos anteriormente descritos, a saber reacción con ácido borónico o éster de borato apropiado, en presencia de un catalizador de paladio y una base a través de acoplamiento Suzuki, o alternativamente con el estannano apropiado, en presencia de un catalizador de paladio usando metodología de acoplamiento Stille como se describió anteriormente, para dar los productos deseados.



Esquema 3

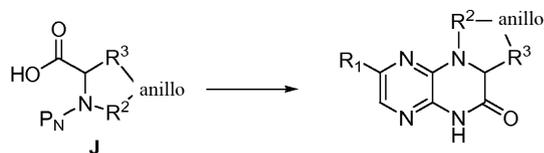
En otro planteamiento (Esquema 3), 3,5-dibromopirazin-2-amina **E**, se trata con anhídrido 2-cloroacético seguido de yoduro de sodio para dar el intermedio de yodo **F2**. El intermedio **F2** se convierte a los productos estándar siguiendo los procedimientos señalados en el Esquema 2 para **F**.



Esquema 4

5

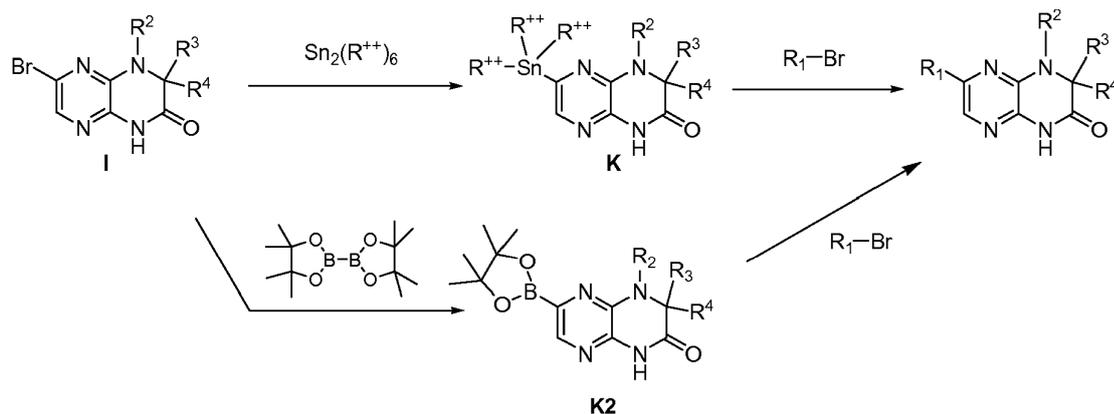
Para proporcionar análogos con sustitución alfa al carbonilo (Esquema 4), se somete a reacción el ácido amino protegido con amino apropiadamente sustituido **H** (P_N es un grupo protector amino tal como Boc), con 3,5-dibromopirazin-2-amina en presencia de un agente de acoplamiento, tal como por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol. Las condiciones de desprotección (por ejemplo, cuando P_N es Boc, se logran, por ejemplo, por tratamiento con TFA o HCl), seguido de cierre del anillo catalizado por paladio (usando, por ejemplo, bicarbonato sódico, acetato de paladio (II) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno) para proporcionar el intermedio **I**. Como anteriormente, el grupo R^1 puede introducirse usando ácido borónico o éster de borato, catalizador de paladio, disolvente y base a través de un acoplamiento Suzuki, o alternativamente con el estannano apropiado, catalizador de paladio y disolvente usando metodología de acoplamiento Stille (anteriormente descrita) para dar los productos deseados. Este método también se puede usar para proporcionar análogos en los que R^2 es hidrógeno. Además, esta ruta se puede usar para proporcionar compuestos en los que R^3 y R^4 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo espiro-cíclico, a través del uso de aminoácidos de partida apropiados.



Esquema 5

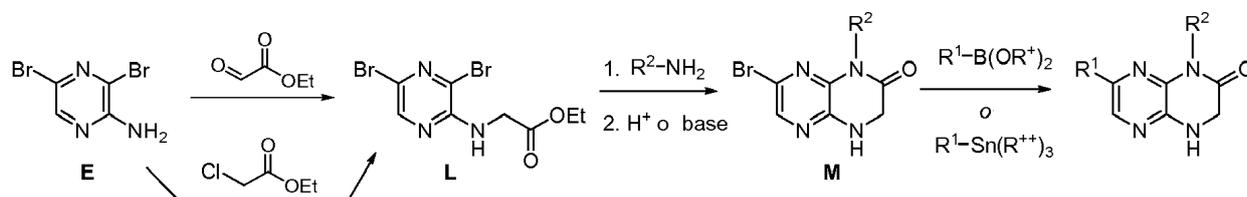
Los análogos en los que R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (ver Esquema 5) se pueden obtener de modo similar a la química que se muestra en el Esquema 4, comenzando con el aminoácido cíclico apropiado **J**.

20



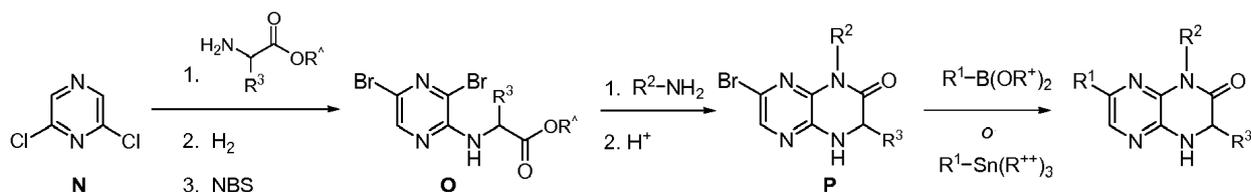
Esquema 6

Para obtener los productos deseados, la reactividad de las parejas de acoplamiento se puede invertir. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 6, el intermedio **I** se puede convertir al correspondiente estannano **K**, por reacción con, por ejemplo, hexametildiastaño (R^{++} es metilo) en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio) y el grupo R^1 se puede introducir usando un grupo saliente apropiado, por ejemplo halógeno (tal como bromuro) o triflato, y disolvente usando metodología de acoplamiento Stille como se describió anteriormente para proporcionar los productos deseados. Alternativamente, el intermedio **I** se puede convertir al correspondiente éster de boronato **K2**, por reacción con 4,4,4',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 R^1 se puede introducir usando un grupo saliente apropiado, por ejemplo halógeno (tal como bromuro) o triflato, catalizador de paladio y disolvente usando metodología de acoplamiento Suzuki como se describió anteriormente, para dar los productos deseados.



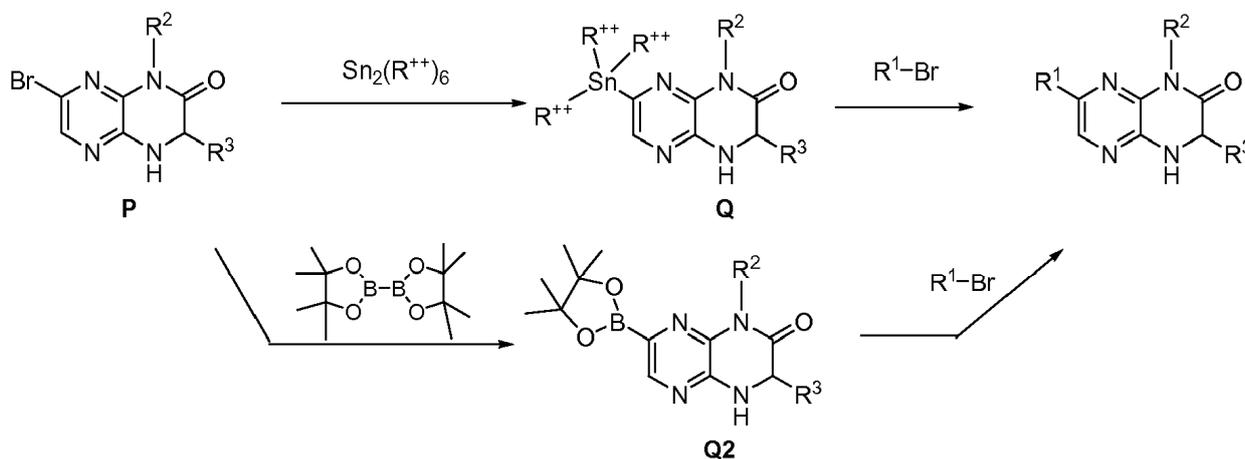
Esquema 7

Los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 7. La aminación reductora de 3,5-dibromopirazina-2-amina **E** con 2-oxoacetato de etilo (en presencia de, por ejemplo, borohidruro de sodio como agente reductor) proporciona el intermedio **L**. Alternativamente, 3,5-dibromopirazina-2-amina **E** se puede convertir al intermedio **L** por reacción con 2-cloroacetato de etilo bajo condiciones básicas (empleando, por ejemplo, Cs_2CO_3). El sustituyente R^2 se introduce mediante adición de amina a **L**, en presencia de una base de amina, tal como diisopropiletilamina, y calentando en un disolvente apropiado (tal como DMSO) y posterior cierre del anillo catalizado (usando, por ejemplo, ácido acético) para dar el intermedio **M**. El cierre del anillo del producto de adición de amina **L** también se puede llevar a cabo bajo condiciones catalizadas básicas, como tratamiento con t-butoxido de potasio en un disolvente apropiado. Alternativamente, el resto éster etílico se puede hidrolizar (por ejemplo, por tratamiento con base) antes de la reacción con $\text{R}^2\text{-NH}_2$ en agua, seguida de cierre del anillo catalizado con ácido. Como antes, el grupo R^1 se puede introducir usando el ácido borónico o éster de borato apropiado, catalizador de paladio, disolvente y base a través de un acoplamiento Suzuki, o alternativamente con el estannano apropiado, catalizador de paladio y disolvente, usando metodología de acoplamiento Stille (descrito anteriormente) para dar los productos deseados.



Esquema 8

Un planteamiento alternativo (Esquema 8) comienza con la reacción de 2,6-dicloropirazina N con el amino éster apropiado (R^A es alquilo C_{1-3}), seguido de deshalogenación reductora con hidrógeno y un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio, una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como etanol, y subsiguiente bromación por reacción con un agente de bromación tal como NBS para dar el intermedio O. Como anteriormente, el sustituyente R^2 se introduce a través de la adición de amina a O y posterior cierre del anillo catalizado con ácido para proporcionar el intermedio P. El grupo R^1 se puede introducir usando el ácido borónico o éster de borato apropiado, catalizador de paladio, disolvente y base a través de un acoplamiento Suzuki, o alternativamente con el estannano apropiado, catalizador de paladio y disolvente usando metodología de acoplamiento Stille para dar los productos deseados (anteriormente descritos). Esta ruta también permite la síntesis de análogos con sustitución R^3 alfa al grupo carbonilo.



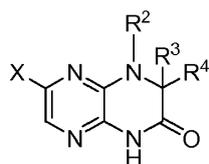
Esquema 9

Como antes, para obtener los productos deseados, la reactividad de las parejas de acoplamiento se puede invertir (Esquema 9). Por ejemplo, el intermedio P se puede convertir al correspondiente estannano Q, y el grupo R^1 se puede introducir usando un grupo saliente apropiado, por ejemplo halógeno (tal como bromuro) o triflato, catalizador de paladio y disolvente usando metodología de acoplamiento Stille como se describió anteriormente para dar los productos deseados. Alternativamente, el intermedio P se puede convertir al correspondiente éster de boronato Q2, y el grupo R^1 se puede introducir usando un grupo saliente apropiado, por ejemplo halógeno (tal como bromuro) o triflato, catalizador de paladio y disolvente usando metodología de acoplamiento Suzuki como se describió anteriormente para dar los productos deseados.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos heteroarilo se pueden formar por técnicas convencionales y conocidas, como sometiendo a reacción un compuesto heteroarilo con un ácido adecuado descrito anteriormente. Dichas sales se forman típicamente en grandes producciones a temperaturas moderadas, y a menudo se preparan simplemente aislando el compuesto de un lavado ácido adecuado en la etapa final de la síntesis. El ácido formador de sal se puede disolver en un disolvente orgánico apropiado, o disolvente orgánico acuoso, tal como alcohol, cetona o éster. Por otro lado, si el compuesto heteroarilo se desea en la forma de base libre, se puede aislar a partir de una etapa de lavado final básico, de acuerdo con técnicas conocidas. Por ejemplo, una técnica típica para preparar sal de hidrocloreto consiste en disolver la base libre en un disolvente adecuado, y secar completamente la disolución, como tamices moleculares, antes de burbujear allí gas cloruro de hidrógeno.

Los intermedios químicos útiles en los métodos descritos en este documento incluyen:

(i) compuestos que tienen la fórmula (III):



(III)

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

X es halógeno, B(OR⁺)₂ o Sn(R⁺)₃;

5 cada R⁺ es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ sustituido o insustituido, o cada R⁺, junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forman un boronato cíclico;

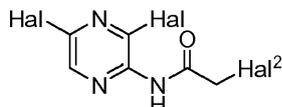
cada R⁺ es en forma independiente alquilo C₁₋₄;

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, heterociclilalquilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido o cicloalquilalquilo sustituido o insustituido; y

10 R³ y R⁴ son cada uno en forma independiente H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, heterociclilalquilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido, cicloalquilalquilo sustituido o insustituido, o R³ y R⁴, junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o insustituido o un heterociclilo sustituido o insustituido;

o R² y uno de R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o insustituido;

15 (ii) compuestos que tienen la fórmula (IV):



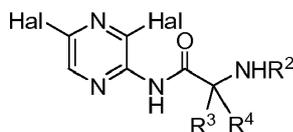
(IV)

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

cada Hal es en forma independiente un halógeno; y

Hal² es Br o I;

20 (iii) compuestos que tienen la fórmula (V):



(V)

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

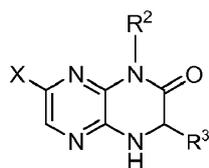
25 R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, heterociclilalquilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido o cicloalquilalquilo sustituido o insustituido;

R³ y R⁴ son cada uno en forma independiente H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, heterociclilalquilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido, cicloalquilalquilo sustituido o insustituido, o R³ y R⁴, junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o insustituido o un heterociclilo sustituido o insustituido;

30 o R² y uno de R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o insustituido; y

cada Hal es en forma independiente un halógeno;

(iv) compuestos que tienen la fórmula (VI):



(VI)

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

X es halógeno, B(OR⁺)₂ o Sn(R⁺⁺)₃;

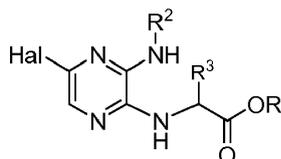
- 5 cada R⁺ es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ sustituido o insustituido, o cada R⁺, junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forman un boronato cíclico;

cada R⁺⁺ es en forma independiente alquilo C₁₋₃;

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, heterocicliclalquilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido o cicloalquilalquilo sustituido o insustituido; y

- 10 R³ es H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido;

(v) compuestos que tienen la fórmula (VII):



(VII)

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

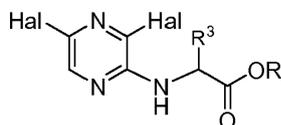
Hal es un halógeno;

- 15 R es H o alquilo C₁₋₄, o la sal de metal alcalino del carboxilato;

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, heterocicliclalquilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido o cicloalquilalquilo sustituido o insustituido; y

R³ es H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido; y

- 20 (vi) compuestos que tienen la fórmula (VIII):



(VIII)

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

cada Hal es en forma independiente un halógeno;

R es H o alquilo C₁₋₄, o la sal de metal alcalino del carboxilato; y

- 25 R³ es H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido.

4.4 Métodos de uso

Los compuestos heteroarilo descritos en este documento pueden tener utilidad como productos farmacéuticos para tratar o prevenir una enfermedad en animales o seres humanos. Además, los compuestos heteroarilo descritos en este documento son activos contra cinasas (p. ej., proteína cinasas), incluidas aquellas implicadas en cáncer,

- afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad y afecciones cardiovasculares. Sin desear estar limitados por la teoría, se cree que los compuestos heteroarilo son eficaces para tratar y prevenir dichas enfermedades y afecciones debido a su capacidad de modular (p. ej., inhibir) cinasas implicadas en la etiología de estas enfermedades y afecciones. Por consiguiente, se describen en este documento muchos usos de los compuestos heteroarilo, incluido el tratamiento o la prevención de aquellas enfermedades expuestas a continuación. Los métodos descritos en este documento comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos heteroarilo a un paciente que lo necesita. En algunos ejemplos, los métodos adicionalmente comprenden la administración de un segundo agente activo descrito en este documento.
- 5
- 10 Las afecciones inmunológicas representativas que los compuestos heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, aunque sin limitarse a ello, artritis reumatoidea, espondilitis reumatoidea, artrosis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Graves, encefalomielitis, diabetes de tipo II, dermatomiositis y rechazo de trasplante (p. ej., en el tratamiento de receptores de, p. ej., trasplantes de corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea; o enfermedad de injerto contra hospedante, tal como aquella que sigue a trasplante de médula ósea).
- 15
- Las afecciones inflamatorias representativas que los compuestos heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, aunque sin limitarse a ello, psoriasis, asma y rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria de los intestinos, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa y obesidad.
- 20
- Las enfermedades cardiovasculares representativas que los compuestos heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, aunque sin limitarse a ello, restenosis, síndrome de Wolf-Parkinson-White, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.
- Las enfermedades neurodegenerativas representativas que los compuestos heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencias causadas por mutaciones de tau, ataxia espinocerebelar tipo 3, enfermedad neuronal motora causada por mutaciones de SOD1, lipofuscinosis neuronal ceroida/enfermedad de Batten (neurodegeneración pediátrica) y encefalitis asociada con VIH.
- 25
- Las enfermedades relacionadas con la edad representativas que los compuestos heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer, obesidad, diabetes mellitus de tipo II, enfermedad autoinmune, enfermedades cardiovasculares y degeneración neuronal.
- 30
- En otro ejemplo, se describen en este documento métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En un ejemplo particular, se describen en este documento métodos para el tratamiento o la prevención de esclerodermia, fibrosis idiopática pulmonar, fibrosis renal, fibrosis quística, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.
- 35
- Los tipos de cáncer representativos que los compuestos heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello cervicouterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas y cerebro o sistema nervioso central. Los compuestos heteroarilo son también útiles para tratar o prevenir tumores sólidos y tumores de la sangre.
- 40
- Los tipos de cáncer particulares dentro del alcance de los métodos descritos en este documento incluyen aquellos asociados con las vías que implican mTOR, PI3K o Akt cinasas y sus mutantes o isoformas. Otros tipos de cáncer dentro del alcance de los métodos descritos en este documento incluyen aquellos asociados con las vías de las siguientes cinasas: PI3K α , PI3K β , PI3K δ , KDR, GSK3 α , GSK3 β , ATM, ATX, ATR, cFMS y/o DNA-PK cinasas y sus mutantes o isoformas. En algunos ejemplos, el cáncer asociado con las vías de mTOR/ PI3K/Akt incluye tumores sólidos y de la sangre, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difusas, linfoma mielóide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrio, ovario, gástrico, cervicouterino y de próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; y sarcomas.
- 45
- 50 En un ejemplo particular, se describen en este documento métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con activación de la señalización de mTOR, incluidos, aunque sin limitarse a ello, síndromes tumorales que resultan directa o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (homólogo de fosfatasa y tensin eliminado en el cromosoma 10), TSC1 (esclerosis tuberosa 1), TSC2 (esclerosis tuberosa 2), NF1 (Neurofibromina 1), AMPK (proteína cinasa STK11 dependiente de AMP, serina/treonina cinasa 11), LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina 1). Sin desear estar influenciados por la teoría, se cree que los efectos genéticos asociados con estas proteínas resultan en la hiperactivación de la vía de mTOR/PI3K/Akt. Algunas enfermedades particulares que son tratables o prevenibles a través de la inhibición de la vía de mTOR/PI3K/Akt incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome de
- 55

tipo Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcab, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma endometrial, complejo de esclerosis tuberosa, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma de células renales, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus y enfermedad renal poliquística.

5 En un ejemplo particular, se describen en este documento métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con señalización de mTOR, PI3K, Akt y/o DNA-PK. Las enfermedades particulares que son tratables o prevenibles inhibiendo la señalización de mTOR, PI3K, Akt y/o DNA-PK incluyen, aunque sin limitarse a ello, artritis reumatoidea; espondilitis reumatoidea; artrosis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria de los intestinos; 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 que le sigue a angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; daños isquémicos de corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplante de órganos agudo o crónico; conservación del órgano para trasplante; falla orgánica o pérdida de una extremidad (p. ej., que incluye, entre otros, aquella que resulta de lesión por isquemia-reperfusión, traumatismo, lesión corporal global, accidente automovilístico, lesión por choque o trasplante (falla); enfermedad injerto contra hospedante; choque endotóxico; falla orgánica múltiple; psoriasis; quemaduras por exposición al fuego, sustancias químicas o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas con cirugía o lesión traumática (p. ej., accidente vehicular, herida de bala o aplastamiento de una extremidad); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o vírica; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas (incluida retinitis pigmentosa), tumores sólidos y cáncer de una diversidad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o útero.

También se describen en este documento métodos para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto heteroarilo descrito en este documento. En un ejemplo, la cinasa es mTOR, DNA-PK o PI3K o una combinación de estas. En algunos ejemplos, la célula está en un paciente.

También se describen en este documento métodos para tratar o prevenir una afección tratable o prevenible por inhibición de una vía de cinasa, por ejemplo, la vía de mTOR/PI3K/Akt y/o DNA-PK, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto heteroarilo descrito en este documento. En algunos ejemplos, las afecciones tratables o prevenibles por inhibición de la vía de mTOR/ PI3K/Akt incluyen tumores sólidos y de la sangre, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difusas, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrio, ovario, gástrico, cervicouterino y 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 (homólogo de fosfatasa y tensin eliminado en el cromosoma 10), TSC1 (esclerosis tuberosa 1), TSC2 (esclerosis tuberosa 2), NF1 (Neurofibromina 1), AMPK (proteína cinasa dependiente de AMP STK11, serina/treonina cinasa 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, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma de células renales, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus y enfermedad renal poliquística; artritis reumatoidea; espondilitis reumatoidea; artrosis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria de los intestinos; 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 que le sigue a angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; daños isquémicos de corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplante de órganos agudo o crónico; conservación del órgano para trasplante; falla orgánica o pérdida de una extremidad (p. ej., que incluye, entre otros, aquella que resulta de lesión por isquemia-reperfusión, traumatismo, lesión corporal global, accidente automovilístico, lesión por choque o trasplante (falla); enfermedad de injerto contra hospedante; choque endotóxico; falla orgánica múltiple; psoriasis; quemaduras por exposición al fuego, sustancias químicas o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas con cirugía o lesión traumática (p. ej., accidente vehicular, herida de bala o aplastamiento de una extremidad); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o vírica; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas incluida retinitis pigmentosa, tumores sólidos y cáncer de una diversidad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o útero.

4.5 Composiciones farmacéuticas y rutas de administración

Los compuestos heteroarilo preparados mediante los procedimientos descritos en este documento son útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto heteroarilo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos ejemplos, la composición farmacéutica descrita en este

documento es para administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

5. Ejemplos de referencia

Se utilizó Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) o ChemDraw Ultra (Cambridgesoft, Cambridge, MA) para generar los nombres de las estructuras químicas.

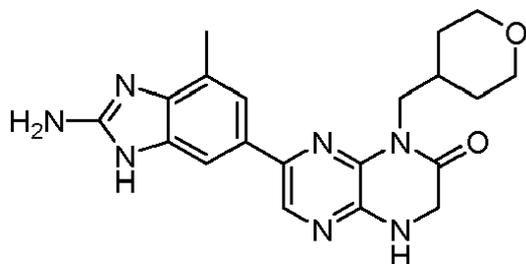
5 Se usaron las siguientes abreviaturas en las descripciones y los ejemplos:

AmPhos:	p-dimetilamino fenilditbutilfosfina
Boc:	terc-Butoxicarbonilo
dba:	dibencilideno acetona
DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina
10 DMSO:	Dimetilsulfóxido
ESI:	Ionización por electropulverización
HPLC:	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
mp:	Punto de fusión
MS:	Espectrometría de masas
15 NBS:	N-Bromosuccinimida
NMR:	Resonancia magnética nuclear
NMP:	N-metilpirrolidinona
TFA:	Ácido trifluoroacético
TLC:	Cromatografía en capa delgada
20 MTBE:	éter metil terc-butílico

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

5.1 Ejemplos de referencia sintéticos

Ejemplo 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



25
30
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 le añadieron 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 por filtración y se lavaron con acetato de etilo y hexano (1:1) múltiples veces. El filtrado y el disolvente de lavado se combinaron y concentraron. El precipitado blanco-amarillo resultante se filtró y se lavó con 20% acetato de etilo en hexano para dar un sólido blanquecino. El filtrado se sometió al mismo procedimiento para dar un lote adicional de sólido amarillento. Los lotes se combinaron para proporcionar el compuesto del título (35,5 g, 164 mmol, 49% de rendimiento). MS (ESI) m/z 216,1 [M+1]⁺.

B. 2-(Pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Se disolvió 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 dispuso en 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 más hidrógeno y se dejó agitar durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (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 hasta 0 °C. Se añadió N-bromosuccinimida (18,66 g, 105 mmol) lentamente durante 15 min y la reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 48 h. Se añadieron 1,5 equiv de N-bromosuccinimida y se dejó agitar durante la 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). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con 25-33% acetato de etilo en hexano, y el precipitado resultante se filtró para dar un sólido amarillo. El residuo pardo remanente se purificó usando cromatografía en gel de sílice Biotage (0-60% acetato de etilo en hexano) para dar otro lote de sólido amarillento. Los dos lotes se combinaron para proporcionar 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)metilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. 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) se combinaron en un vial de microondas con una varilla agitadora y se calentaron 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 N,N-diisopropiletilamina se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida Biotage (5-100% acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron en un embudo separador y se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó en alto vacío a 50 °C para dar el producto deseado impuro (1,578 g) en la forma de un sólido ceroso ámbar que se recogió en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 373,4 [M]⁺, 375,4 [M+2]⁺.

E. 7-Bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una disolución agitada de 2-(5-bromo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1,474 g, 3,95 mmol) en ácido acético (13 ml) en un recipiente sellado se calentó a 120 °C en un baño de aceite durante 2 h. El ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y hexano, y los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío. Los sólidos se lavaron con hexano y se secaron al vacío para dar el producto deseado (0,879 g, 2,688 mmol, 68% rendimiento) como un 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. 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) se combinaron y desgasearon al vacío. Se añadió acetato de paladio (0,243 g, 1,082 mmol) y el sistema se desgaseó nuevamente. La reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 h. La reacción se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-30% acetato de etilo en hexanos) para dar un sólido amarillo (5,3 g, 19,0 mmol, 88% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 279,0 [M+1]⁺.

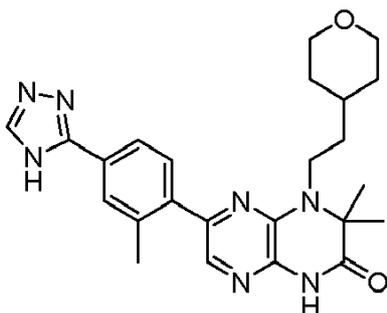
G. 3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzeno-1,2-diamina. Una disolución de 2-Metil-6-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (5,3 g, 19,06 mmol) en metanol (50 ml) se purgó con gas nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 50 mg) y la mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite y la torta del filtro se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró y el material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% acetato de etilo en hexanos) para dar un aceite oscuro. El aceite se trituró con 10% éter en hexanos para dar 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)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzeno-1,2-diamina (0,523 g, 2,109 mmol), 7-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,600 g, 1,834 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (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) se combinaron en un recipiente sellable con una varilla agitadora. 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 20% metanol en diclorometano y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió en 20% metanol en diclorometano y se concentró a presión reducida con gel de sílice. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (1-10% metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (0,669 g, 1,818 mmol, 99% de rendimiento) en la forma de un sólido pardo. 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. Bromuro de cianógeno (0,059 g, 0,556 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió 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 de color pardo 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 (5-50% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, y la mayor parte 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 y 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto se eluyó con 5% hidróxido de amonio en eluyente de metanol y se concentró a presión reducida y se secó en alto vacío a 50 °C para dar el producto deseado (0,130 g, 0,331 mmol, 62% de rendimiento) en la forma de un sólido anaranjado. ¹H NMR (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]⁺.

10 Ejemplo 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



15 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) agitando, y se enfrió hasta 0 °C en nitrógeno. Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno en la mezcla de reacción durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente durante 5,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se secó al vacío para dar 13,86 g de un sólido blanquecino. El sólido blanquecino, hidrazida fórmica (4,48 g, 74,6 mmol), trietilamina (28,0 ml, 199 mmol) y etanol (90 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron, con agitación, a 90 °C durante 6,5 h. Todo el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y las capas 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 la noche. El disolvente se decantó de los sólidos en el fondo del matraz. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo y éter dietílico, y se secaron al vacío a 45 °C para dar el producto deseado (7,47 g, 31,4 mmol, 63% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo ligero. MS (ESI) *m/z* 238,2 [M]⁺, 240,3 [M+2]⁺.

30 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 nitrógeno. Se añadieron 3,4-dihidro-2H-piran (3,80 ml, 42,0 mmol) y ácido metanosulfónico (0,027 ml, 0,42 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C en un condensador de reflujo con nitrógeno durante 20 h. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (10-30-50% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto deseado (2,64 g, 8,22 mmol, 98% de rendimiento) en la forma de un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 322 [M]⁺, 324 [M+2]⁺.

35 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. 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]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1) (291 mg, 0,36 mmol), acetato de potasio (2,096 g, 21,4 mmol) y dimetil sulfóxido (15 ml) se combinaron en un matraz con fondo redondo y se agitaron. La atmósfera en el matraz se eliminó al vacío y se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se calentó a 90 °C en 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 completamente con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (30-50% acetato de etilo en hexanos) proporcionó un semisólido ceroso que se trituró con hexano a 45 °C. Los sólidos resultantes se secaron al vacío para dar el producto deseado (2,10 g, 5,69 mmol, 80% rendimiento) como un polvo rosado. MS (ESI) *m/z* 370 [M+1]⁺.

45 D. 1-(3,5-Dibromopirazin-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato 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 clara resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno 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 en un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 71 h. Se eliminó el diclorometano a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con

acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con 30% acetato de etilo en hexano y los sólidos se recogieron por filtración al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (5-50% acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron con los sólidos obtenidos por filtración y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó en alto vacío para dar el producto deseado (2,38 g, 5,43 mmol, 37% rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 439,3 [M+1]⁺, 461,1 [M+Na]⁺.

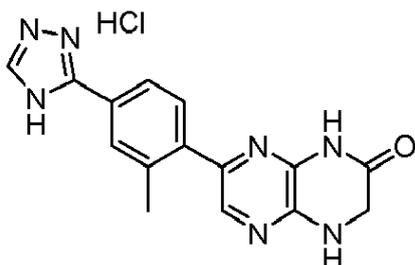
E. N-(3,5-Dibromopirazin-2-il)-2-metil-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilamino)propanamida trifluoroacetato. Se añadió TFA (3,66 ml, 47,5 mmol) a una mezcla agitada de 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,04 g, 2,374 mmol) en diclorometano (20 ml). La disolución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Todos los volátiles se eliminaron a presión reducida en alto vacío para dar un semisólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 339,1 [M+1]⁺. Se añadieron sulfato de sodio (1,686 g, 11,87 mmol) seguido de 2-(tetrahydro-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 en un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 2,5 h. Se añadieron más 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetaldehído (0,100 g, 0,780 mmol) y sulfato sódico (1,00 g, 7,04 mmol) y se siguió calentando a 80 °C durante otras 2 h. La disolución amarilla resultante se eliminó con pipeta del sulfato sódico sólido en un matraz de fondo redondo de 250 ml seco equipado con una varilla agitadora. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se enfrió hasta 0 °C en nitrógeno. Se añadió lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (0,553 g, 2,61 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C en nitrógeno durante 30 min. El baño frío se eliminó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,250 g, 1,180 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,055 g, 0,260 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 h y luego se agitó durante la noche a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con metanol y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió en metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (10-40% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, en 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó en alto vacío para dar el producto deseado (0,890 g, 1,978 mmol, 67% rendimiento) como una espuma-sólido ligeramente amarillo. MS (ESI) *m/z* 451,3 [M+1]⁺.

F. 6-Bromo-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. N-(3,5-Dibromopirazin-2-il)-2-metil-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilamino)propanamida trifluoroacetato (0,856 g, 1,517 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,321 ml, 7,59 mmol) y 1,4-dioxano (25 ml) se combinaron en un recipiente sellable con una varilla agitadora. El sistema se purgó con nitrógeno 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 ultrarrápida (5-50% acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado (0,394 g, 1,068 mmol, 70% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 369,4 [M]⁺, 371,3 [M+2]⁺.

G. 3,3-Dimetil-6-(2-metil-4-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-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. Se combinaron 3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (1 equiv), 6-bromo-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equiv), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con complejo con diclorometano (1:1) (0,1 equiv), carbonato de sodio 1 M en agua (3 equiv), 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 hasta temperatura ambiente, se diluyó con metanol y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (20-100% acetato de etilo en hexano seguido de 0-10% metanol en diclorometano) para dar el producto deseado con 97% de rendimiento. 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-(tetrahydro-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 de 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-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 en etanol a 80 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C en un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 70 min. La mezcla resultante se filtró y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (10-65% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso, y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron completamente con agua y éter dietílico, y se secaron en alto vacío a 50 °C para dar el producto deseado con 48% de rendimiento. ¹H NMR (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 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



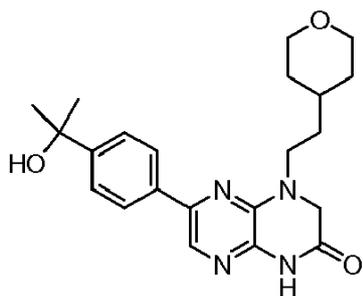
5 A. 2-(5-Bromo-3-(2,4-dimetoxibencilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. 2-(3,5-Dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (Ver *Ejemplo 1.C*) (1,06 g, 3,13 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,601 g, 3,60 mmol), N,N-diisopropiletanamina (1,63 ml, 9,38 mmol) y dimetilsulfóxido (1,6 ml) se combinaron en un vial de microondas con una varilla agitadora y se calentaron en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida (5-60% acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron prácticamente hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (2 ml) y hexano (18 ml). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con hexano y se secaron en alto vacío para dar el producto deseado (0,636 g, 1,495 mmol, 48% de rendimiento) en la forma de un sólido rosado claro. ¹H NMR (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]⁺.

15 B. 7-Bromo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona trifluoroacetato. 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) se combinaron en un recipiente sellable con una varilla agitadora. 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 min. La mezcla resultante se diluyó con agua (14 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con agua y éter dietílico y se secaron en alto vacío para dar el producto deseado (0,375 g, 1,093 mmol, 96% de rendimiento) en la forma de un sólido rosado. MS (ESI) m/z 229,0 [M]⁺, 231,3 [M+2]⁺.

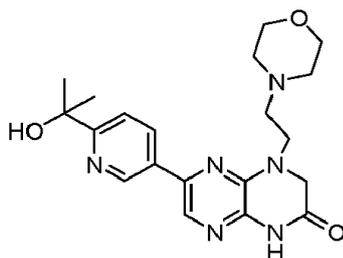
25 C. 7-(2-Metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 3-(3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (Ver *Ejemplo 2.C*) (0,465 g, 1,259 mmol), 7-bromo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona trifluoroacetato (0,432 g, 1,259 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,103 g, 0,126 mmol), carbonato de sodio (1 M en agua, 3,78 ml, 3,78 mmol), 1,4-dioxano (2,5 ml) e isopropanol (1 ml) se combinaron en un recipiente sellable con una varilla agitadora. El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 70 min. La mezcla resultante se diluyó con agua y diclorometano, y se filtró a través de un embudo con fritas. Los sólidos se lavaron con 20% metanol en diclorometano. 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 por filtración al vacío y se lavaron completamente con agua y éter dietílico. Los sólidos se lavaron con 20% metanol en diclorometano. El filtrado y el lavado se combinaron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en DMSO caliente y metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (20-65% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, en 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se concentraron prácticamente hasta sequedad a presión reducida. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con agua y se secaron en alto vacío para dar el producto deseado (0,072 g, 0,184 mmol, 15% de rendimiento) en la forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 392,1 [M+1]⁺.

40 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 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con metanol y se secaron en alto vacío para dar el producto deseado 40°C (0,058 g, 0,169 mmol, 94% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (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]⁺.

45 Ejemplo 4: 6-(4-(2-Hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



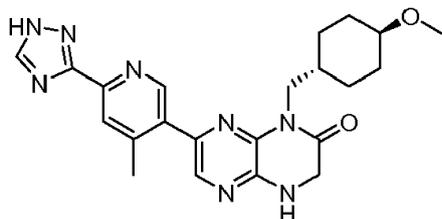
- 5 A. 2-Bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida. Una disolución de 2-amino-3,5-dibromopirazina (6,17 g, 23,7 mmol) y anhídrido bromoacético (3,0 g, 11,9 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agitó a 70 °C. Tras el consumo completo del material de partida (por TLC), la disolución se condensó y se repartió entre agua y acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía en columna Biotage (5-80% acetato de etilo en hexanos) para dar 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]⁺.
- 10 B. 6-Bromo-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 2-Bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (3,30 g, 8,83 mmol) e hidrocloreuro de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina (1,46, 8,83 mmol) y diisopropil etilamina (6,67 ml, 35,3 mmol) se combinaron y calentaron a 85 °C. Tras el consumo completo del material de partida (por TLC), la disolución de reacción se condensó y purificó por cromatografía Biotage (0-100% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (1,53 g, 4,48 mmol, 50% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 341,4 [M]⁺, 343,1 [M+2]⁺.
- 15 C. 2-(4-Bromofenil)propan-2-ol. 1-(4-Bromofenil)etanona (9,25 g, 46,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml). La disolución se enfrió en un baño de -50 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en éter, 46,5 ml, 139 mmol) en un periodo de 15 min. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 20 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se purificó en columna de gel de sílice (0-20% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto en la forma de un aceite incoloro (9,1 g, 46,2 mmol, 91% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 197,1 [M]⁺, 199,1 [M+2]⁺.
- 20 D. 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol. 2-(4-Bromofenil)propan-2-ol (4,7 g, 21,85 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,66 g, 26,2 mmol), acetato de potasio (6,43 g, 65,6 mmol) y dimetil sulfóxido (50 ml) se agitaron y desgasearon al vacío durante 10 min. Se añadió [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,892 g, 1,093 mmol) y la reacción se desgaseó durante otros 5 min. La reacción luego se calentó hasta 80 °C en nitrógeno durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se extrajo con 1:1 éter:acetato de etilo y agua. La emulsión negra resultante se filtró en un lecho de celite y el filtrado se combinó con capas de extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se purificó en columna de gel de sílice (0-25% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y luego se trituraron en hexanos para dar un sólido blanco, (4,0 g, 15,3 mmol, 70% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 263,3 [M+1]⁺.
- 25 E. 6-(4-(2-Hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 6-Bromo-4-(2-(tetrahydro-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 (0,030 g, 0,037 mmol) se combinaron en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió carbonato de sodio (0,311 g, 2,93 mmol) en agua (0,2 ml) y la disolución de reacción se calentó luego en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120 °C durante 15 min. La disolución de reacción enfriada se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado con acetato de etilo se combinaron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía en columna Biotage (0-5% metanol en acetato de etilo) seguido de trituración con dimetilformamida y agua para proporcionar el compuesto del título (0,074 g, 0,19 mmol, 25%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺; mp 210-212 °C.
- 30
- 35
- 40
- 45 Ejemplo 5: 6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



- 5 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 sometió a reacción en acetonitrilo (10 ml) a 70 °C durante 16 h. La disolución se condensó y diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución 1:1 de bicarbonato sódico (saturado) y carbonato de potasio (1,75 M en agua) (4X). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se trituró con 10% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 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]⁺.
- 10 B. N-(3,5-Dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida. A una disolución de 2-cloro-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (3,0 g, 9,11 mmol) en acetona (40 ml) se le añadió yoduro de sodio (13,65 g, 91 mmol) disuelto en acetona (20 ml). La disolución se dejó agitar 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. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El sólido se diluyó con 10% acetato de etilo en hexanos (40 ml) y se sonicó mientras se raspaban los laterales del matraz. La disolución luego se calentó con una pistola de calor durante 5 min, después se enfrió mientras se sonicaba a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se lavó con hexanos adicionales y se secó al vacío para dar 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]⁺.
- 15 C. 6-Bromo-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. N-(3,5-Dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida (0,5 g, 1,188 mmol), diisopropiletilamina (0,415 ml, 2,376 mmol) y 2-morfolinoetanamina (0,162 g, 1,248 mmol) se combinaron en acetonitrilo (5 ml). La disolución se calentó a 45 °C durante 1 h. La disolución se condensó y se diluyó con 75% acetato de etilo en hexanos. El sólido resultante se filtró y el filtrado se recogió y condensó seguido de purificación mediante cromatografía Biotage (0-75% acetato de etilo en hexanos, luego 0-10% metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,228 g, 0,67 mmol, 56% de rendimiento). MS (ESI) m/z 342,4 [M]⁺, 344,4 [M+2]⁺.
- 20 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 n-butil-litio (3,02 ml, 4,83 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó 30 min, seguido de adición de acetona (2 ml). La mezcla se agitó 40 min y luego se dejó calentar hasta TA. La mezcla se lavó con cloruro de amonio (5% ac, 50 ml), agua (50 ml) y luego salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (16% acetato de etilo en hexanos). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el producto (0,82 g, 3,78 mmol, 86% de rendimiento). MS (ESI) m/z 216,0 [M]⁺, 218,1 [M+2]⁺.
- 25 E. 2-(5-(Trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol. 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 tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,182 g, 0,157 mmol) se combinaron en tolueno (5 ml) en un matraz resellable de 50 ml. La reacción se agitó a 115 °C durante 1,5 h. La mezcla luego se concentró hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. El residuo se purificó por Biotage (16% acetato de etilo en hexanos). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (0,33 g, 1,10 mmol, 70% de rendimiento). MS (ESI) m/z 302,1 [M+1]⁺.
- 30 F. 6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 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) se combinaron en dimetilformamida (3 ml). La disolución se purgó con gas nitrógeno por adición de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano (0,109 g, 0,133 mmol). La disolución se calentó hasta 100 °C durante 2 h. La disolución se condensó a presión reducida y el aceite resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (5-60% acetonitrilo + 0,1% TFA en H₂O + 0,1% TFA, durante 30 min) y las fracciones deseadas se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata-XC. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto se eluyó con 5% hidróxido de amonio en metanol y se concentró a presión reducida y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 0,18 mmol, 26% de rendimiento). ¹H NMR (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]⁺; mp 239-241 °C.
- 35 40 45 50

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.



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

10 B. 2-(3,5-Dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Un matraz con fondo redondo de 2000 ml con 3 cuellos se cargó con 2-amino-3,5-dibromopirazina (172 g, 680 mmol) en dimetilformamida (860 ml) y se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadió carbonato de cesio (288 g, 884 mmol) en una porción seguido de adición en porciones de cloroacetato de etilo (87 ml, 816 mmol). La disolución se dejó calentar hasta 20-25 °C, luego se calentó hasta 55 °C (se observó reacción exotérmica, se observó temperatura máxima de 76 °C). Una vez que cedió la temperatura de reacción
15 interna hasta 65 °C, la reacción se calentó a 65 °C durante ~4 h. La reacción se enfrió hasta 20-25 °C y se filtró a través de un papel de filtro para eliminar las sales orgánicas, y el sólido se lavó con dimetilformamida (3 vol). El filtrado se añadió gota a gota a 16 vol de agua con hielo (8 vol hielo/8 vol agua) y la suspensión se dejó agitar durante 12 -24 h. El sólido pardo resultante se aisló después de la filtración y se lavó con agua (10 vol) y se secó al aire. El producto bruto se disolvió en éter metil *t*-butílico (3,46 l, 15 vol). Se añadió carbón (C-906 de Ecosorb, 20 t% en peso, 46,1 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, el carbón se eliminó sobre un lecho de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (576 ml, 2,5 vol) y se concentró hasta una suspensión espesa. Se añadió una disolución de 2% acetato de etilo en heptano (1,15 l, 5 vol) y la mezcla se agitó a TA durante 30-60 min. El producto se recogió por filtración, se lavó con heptano (2-3 vol) y se secó en alto vacío a 35-40 °C durante 16 h para dar el compuesto deseado en la forma de un sólido blanquecino (109 g, 47% de rendimiento). Se aisló una segunda cosecha del licor madre de la siguiente manera: el filtrado se concentró para dar un aceite bruto. Se añadió acetato de etilo (1 vol.). 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 por filtración y se lavó con acetato de etilo frío:heptano (mezcla 1:1, <1 vol). El sólido se secó como se describió previamente y se combinó con la primera cosecha para dar el compuesto del título (132 g, 57% de rendimiento total).
25 MS (ESI) *m/z* 337,8 [M-1]⁺, 339,8 [M+1]⁺, 341,8 [M+3]⁺.

30 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 diisopropil etil amina (0,77 ml, 4,42 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (8,0 ml) se dispuso en un recipiente de microondas (20 ml). La reacción se calentó hasta 150 °C por 1 h. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se disolvió en ácido acético (30 ml) y se dispuso en un tubo sellado. La reacción se calentó hasta 120 °C durante la noche. La disolución se enfrió, se concentró a presión reducida, se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se adsorbió en gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida (50% acetato de etilo en hexanos) proporcionó un sólido anaranjado ligero (400 mg, 1,12 mmol, 76% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 355,2 [M]⁺, 357,2 [M+2]⁺.

40 D. 1-(((trans)-4-Metoxiciclohexil)metil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 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-hexametildiastannano (3,00 g, 9,15 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (882 mg, 0,76 mmol) se combinaron en un tubo sellado cargado con dioxano anhidro (40 ml) y se purgaron con gas nitrógeno. La
45 reacción se calentó hasta 100 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, se lavó el lecho de celite con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50% acetato de etilo en hexano) y las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar un sólido amarillo ligero (2,32 g, 5,28 mmol, 69% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 441,1 [M+1]⁺.

50 E. 5-(8-(((trans)-4-Metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinonitrilo. 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-orto-toilfosfina (0,100 g, 0,328 mmol) y dimetilformamida (8 ml) se combinaron

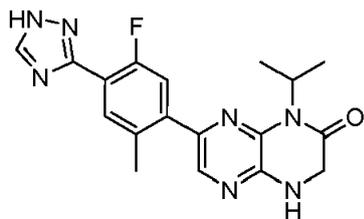
en un recipiente de reacción sellado. Se burbujeó nitrógeno en la reacción durante 5 min y la reacción se calentó a 100 °C por 3 h. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-80% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título bruto que se utilizó directamente en la etapa siguiente (0,607 g, 1,55 mmol, 94% de rendimiento). MS (ESI) m/z 393,5 [M+1]⁺.

F. 5-(8-(((trans)-4-Metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida. 5-(8-(((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) se combinaron y calentaron a 65 °C durante 1 h. Se ajustó el pH de la reacción hasta 10 con carbonato sódico, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y purificaron usando HPLC preparatoria de fase inversa (10-100% acetonitrilo + 0,1% TFA en H₂O + 0,1% TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se combinaron y condensaron a presión reducida, y se secaron en alto vacío para proporcionar el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (0,425 g, 1,04 mmol, 67% de rendimiento). MS (ESI) m/z 411,5 [M+1]⁺.

G. (Z)-N-((Dimetilamino)metileno)-5-(8-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida. 5-(8-(((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), dimetilformamida dineopentilacetil (1,5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se combinaron y calentaron a 85 °C durante 3 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno dispuesta en un recipiente de reacción. El producto bruto se usó directamente en la etapa siguiente (0,467 g, 1,00 mmol, 100% de rendimiento). MS (ESI) m/z 466,6 [M+1]⁺.

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)metileno)-5-(8-(((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 hasta 0 °C y se añadió hidrazina (1,00 ml, 32 mmol) gota a gota. La reacción se dejó agitar y calentar hasta 25 °C durante 10 min. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno dispuesta en un recipiente de reacción. Se añadió agua (5 ml) y el producto se recogió por filtración usando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (20-70% acetonitrilo + 0,1% TFA en H₂O + 0,1% TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se combinaron y condensaron a presión reducida, y se secaron en alto vacío para proporcionar el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (0,046 g, 0,106 mmol, 11% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*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 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

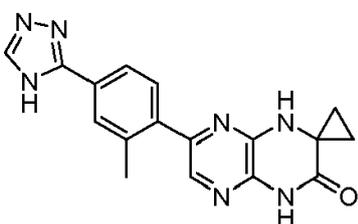


A. 2-(5-Bromo-3-(isopropilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Se calentó una mezcla de 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (*ver Ejemplo 6.B*) (1,5 g, 4,43 mmol), isopropilamina (0,17 g, 4,87 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,14 g, 8,84 mmol) y dimetilsulfóxido (10 ml) en un vial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

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 añadieron metanol (10 ml) y bicarbonato sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta 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 de sodio anhidro, se concentró para dar el producto bruto y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10-20% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (360 mg, 39,4% de rendimiento).

C. 1-Isopropil-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 7-Bromo-1-isopropil-3,4-

- 5 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,5 g, 1,844 mmol), hexametildiestaño (0,725 g, 2,213 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,213 g, 0,184 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) se combinaron en un recipiente sellable con una varilla agitadora. Se burbujeó gas nitrógeno en la disolución. El recipiente se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla negra turbia resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y la torta del filtro se lavó completamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (20-80% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,49 g, 1,38 mmol, 75% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo-blanco. MS (ESI) m/z 357,4 [M+2]⁺.
- 10 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. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el 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)metileno)-2-fluoro-5-metilbenzamida.
- 15 Una disolución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida (20 g, 86 mmol) en *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (200 ml) se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 3 h. La mezcla resultante se concentró y secó para dar el producto deseado (24,6 g, 95% de rendimiento) en la forma de un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 287,0 [M+1]⁺.
- 20 F. 3-(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol. A una disolución de 4-bromo-N-((dimetilamino)metileno)-2-fluoro-5-metilbenzamida (24,6 g, 86,2 mmol) en ácido acético (200 ml) se le añadió hidrato de hidrazina gota a gota (25 ml, 0,70 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con agua (500 ml×3), se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (15 g, 68% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z 256,0 [M+1]⁺.
- 25 G. 3-(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1-(tetrahydro-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-piran (20 g, 240 mmol) en tetrahydrofurano (200 ml) se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 15 h. La mezcla resultante se concentró y purificó en columna de gel de sílice (1-25% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto triazol protegido (15 g, 75% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (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]⁺.
- 30 H. 7-(5-Fluoro-2-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 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-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (428 mg, 1,26 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (56 mg, 0,08 mmol) se combinaron en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se desgasó y calentó a 140 °C en nitrógeno durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se repartió 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×2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (15% metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (200 mg, 52% de rendimiento) en la forma de un sólido.
- 35 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-(tetrahydro-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 disolución de hidrocloreto metanólico (20 ml, 2 M) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (25 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml×2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (50-100% acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (75 mg, 46% de rendimiento). ¹H NMR (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]⁺.
- 40 Ejemplo 8: 7'-(2-Metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-spiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona
- 45
- 50



5 A. 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)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 clara
 10 resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 4 h. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,54 ml, 49,0 mmol) seguida de 3,5-dibromopirazin-2-amina (9,29 g, 36,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C en un condensador de reflujo en 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 recogió en diclorometano y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (5-60% acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se
 15 combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con 15% acetato de etilo en hexano y se secó en alto vacío para dar el producto deseado (5,349 g, 12,27 mmol, 50% de rendimiento) en la forma de un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺.

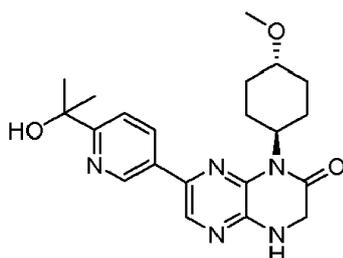
15 B. 1-Amino-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida bistrifluoroacetato. Se añadió TFA (6,02 ml, 78 mmol) a una mezcla agitada de 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)ciclopropil-carbamato de terc-butilo (3,410 g, 7,82 mmol) en diclorometano (20 ml). La disolución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Todos los extractos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó en alto vacío a 40 °C para dar el producto deseado (4,42 g, 7,85 mmol, 100% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo ceroso. MS (ESI) *m/z* 337,1 [M+1]⁺.

20 C. 7'-Bromo-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona. 1-Amino-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida bistrifluoroacetato (0,394 g, 0,700 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,610 ml, 3,50 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml) se combinaron en un recipiente sellable con una varilla agitadora. 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 se
 25 eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (10-65% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, en 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso, y la mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron completamente con agua y se secaron en alto vacío para dar el producto deseado (0,141 g, 0,553 mmol, 79% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺.

30 D. 7'-(2-Metil-4-(4-(tetrahydro-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 trifluoroacetato. 3-(3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahydro-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 de sodio (1 M en agua, 1,635 ml, 1,635 mmol), 1,4-dioxano (1,2 ml) e isopropanol (0,4 ml) se combinaron en un recipiente sellable con una varilla agitadora. El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante
 35 1 min. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en DMSO y metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (20-70% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, en 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó en alto vacío para dar el producto deseado (0,109 g, 0,205 mmol, 38% rendimiento) como un sólido anaranjado. MS (ESI) *m/z* 418,4 [M+1]⁺.

40 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 clorhídrico 6 N en agua (0,171 ml, 1,025 mmol) a una mezcla agitada de 7'-(2-metil-4-(4-(tetrahydro-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 trifluoroacetato (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 en un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 30 min. La mezcla resultante se filtró y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (10-60% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso, y la mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron completamente con agua y se secaron en alto vacío a 45 °C para dar el producto deseado (0,027 g, 0,079 mmol, 39% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺.

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



5 A. 2-(5-Bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo. Se combinaron 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 una varilla agitadora y se calentaron en un baño de aceite a 150 °C durante 16 h con agitación. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice Biotage SP1 (12% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, y los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida. El residuo se trituró con 5% acetato de etilo en hexano. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con hexano y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (15,37 g, 39,7 mmol, 44.8% de rendimiento) en la forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 387,0 $[M]^+$, 389,0 $[M+2]^+$.

15 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 trató por separado. El material se combinó luego después de la purificación. Se combinaron 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (10 g, 25,7 mmol), metanol (10,5 ml, 259 mmol) y TFA (100 ml) en un recipiente sellable con una varilla agitadora. El sistema se purgó 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 todo el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron metanol (100 ml) y bicarbonato sódico (12,4 g, 147 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta pH=6 (en agua). La mezcla se concentró prácticamente hasta sequedad. Se añadió agua (100 ml). Los sólidos pardos resultantes se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con agua. Los sólidos pardos se disolvieron en metanol caliente y acetonitrilo, y se purificaron usando cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa C18 (20-100% acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron prácticamente hasta sequedad a presión reducida. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con agua y se secaron en alto vacío para dar el producto deseado (4,88 g, 14,3 mmol, 55% de rendimiento) en la forma de un sólido tostado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 $[M+2]^+$.

30 C. 7-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 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(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) diclorometano (2,398 g, 2,94 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se combinaron en un matraz de fondo redondo con una varilla agitadora. La atmósfera en el recipiente se eliminó al vacío y se reemplazó con gas nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 120 °C en nitrógeno durante 35 min. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida, se dividió en 4 columnas separadas, (2-15% metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, y la mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (20-40% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, en 30 min), dividida en 6 pasadas. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se eliminó todo el acetonitrilo y parte del agua a presión reducida a 25 °C. La disolución amarilla remanente se cargó en una resina de intercambio iónico de 50 g Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y luego 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto se eluyó con 5% hidróxido de amonio en lavado de metanol y se concentró a presión reducida y se secó en alto vacío para dar el producto deseado (4,85 g, 12,20 mmol, 42% de rendimiento) en la forma de una espuma-sólido rosado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 $[M+1]^+$; mp 196-198 °C (sin corregir).

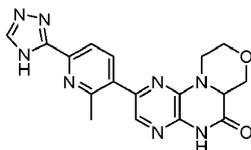
50 D. 7-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (planteamiento alternativo).

Se combinaron 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato (1 equiv) e hidrocloreto de trans-4-metoxiciclohexanamina (1,5 equiv), NMP y DIPEA, y se calentaron a 127 °C y mantuvieron a esa temperatura durante 18 h. Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió hasta 35 °C durante 4 h. La disolución se transfirió a una mezcla de acetato de etilo y

5% salmuera. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó sucesivamente con 5% salmuera y agua. La capa orgánica se concentró por destilación al vacío hasta un volumen bajo, se enfrió hasta temperatura ambiente, y los sólidos se recogieron por filtración al vacío. Los sólidos se lavaron con MTBE y el producto se secó en una estufa de vacío para dar 41% de rendimiento de 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo. Una mezcla de 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo (1 equiv), agua y ácido fosfórico al 85% (3:1), se calentó hasta 80 °C durante 1 h. El calentamiento se mantuvo por 18 h hasta que la reacción finalizó. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se enfrió hasta 25 °C y se filtró para dar un producto bruto en la forma de un sólido tostado. Los sólidos resultantes se lavaron con agua, se suspendieron en agua y se filtraron. Los sólidos se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado estuvo entre 4 y 8. El material resultante se secó al vacío para dar 89% de rendimiento de 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinaron 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trimetilsililoxi)propan-2-il)piridina (1 equiv), carbonato sódico (3 equiv) y PdCl₂(AmPhos)₂ (0,003 equiv) en isopropanol y se calentaron a 70 °C durante 1,5 h. El tratamiento y la purificación estándar proporcionaron el compuesto protegido con 93% de rendimiento. La desprotección usando condiciones estándar para la eliminación de un grupo trimetilsililo y el aislamiento proporcionaron el compuesto del título.

Alternativamente, se combinaron 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1 equiv) e hidrocloreto de trans-4-metoxiciclohexanamina (1,5 equiv), NMP y DIPEA, y se calentaron hasta 125 °C y mantuvieron a esa temperatura durante 18 h. Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se transfirió a una mezcla de acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó sucesivamente con cloruro de sodio acuoso y agua. La capa orgánica se concentró por destilación al vacío hasta un volumen bajo, se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se recogieron y secaron para dar 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo. Una mezcla de 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo (1 equiv), agua (161 equiv) y ácido fosfórico al 85% (16,5 equiv) se calentó a 80 °C. Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió hasta 25 °C, se filtró, y los sólidos se lavaron con agua. Los sólidos se resuspendieron en agua y la filtración y el lavado se repitieron. El material resultante se secó para dar 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 7-Bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equiv), 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol (1,08 equiv) y PdCl₂(AmPhos)₂ (0,0025 equiv) se combinaron en tetrahidrofurano. La mezcla se trató con una disolución de carbonato de potasio (2,5 equiv) y se calentó a reflujo. Después de enfriar hasta 40 °C, se añadió tolueno, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con disolución de dihidrogenofosfato de potasio y se trató con un depurador de metal (SiliaBond® Thiol). La mezcla se filtró y se destiló con la adición de tolueno hasta que la temperatura alcanzó 100 °C. Tras enfriar, los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron. El sólido se combinó con hidroxil tolueno butilado (BHT) (9x10⁻⁴ equiv) en IPA y agua (3x:5x vol). La mezcla se calentó hasta 65 °C y mientras se mantenía a esta temperatura se añadió agua (5x vol). Se añadió una pequeña cantidad del compuesto del título (0,02 equiv) en agua. La mezcla se dejó reposar por 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en la forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 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



A. 5-Bromo-6-metilpicolinonitrilo. Se combinaron 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 varilla agitadora. 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 separador que contenía agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas 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 usando cromatografía en gel de sílice (10% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (1,88 g, 9,54 mmol, 49% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 197,3 [M]⁺.

B. 3-(3,5-Dibromopirazin-2-ilcarbamoyl)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. Una disolución de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico (1,500 g, 6,49 mmol) y 1,1'-carbonyldiimidazol (1,578 g, 9,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y diclorometano (6 ml) se agitó 4,5 h a temperatura ambiente en 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 calentó a 50 °C en un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 2 d. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas 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 ultrarrápida (20-30-50% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (2,136 g, 4,58 mmol, 71% de rendimiento) en la forma de una

espuma-sólido ligeramente amarillo. MS (ESI) m/z 467 [M+1]⁺.

5 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)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (2,132 g, 4,57 mmol) en diclorometano (45 ml) agitando a temperatura ambiente. Se añadió TFA (9 ml) y la mezcla de color amarillo ligero resultante se tapó y agitó a
10 temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se secó en alto vacío a 45 °C para dar un aceite amarillo viscoso. El aceite amarillo se disolvió en isopropanol (húmedo) (50 ml) agitando a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato de sodio (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 en el matraz se eliminó y reemplazó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C con un condensador de
15 reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío, se lavaron completamente con agua y éter dietílico, y se secaron en alto vacío para dar el producto deseado a ~90% pureza (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]⁺.

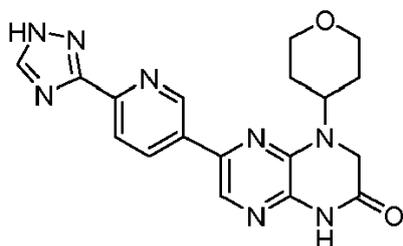
15 D. 9-(1,1-Dimetil-1-stannaetil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona. 9-Bromo-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona (0,30 g, 1,052 mmol), hexametildiestaño (0,414 g, 1,263 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,122 g, 0,105 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml) se combinaron en un recipiente sellable con una varilla agitadora. Se burbujeó gas nitrógeno en la disolución durante 5 min. El recipiente se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla negra turbia resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y la torta del filtro se lavó completamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida Biotage (20-80% acetato de etilo en hexanos) para dar el
20 producto deseado (0,350 g, 0,948 mmol, 90% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo-blanco. MS (ESI) m/z 369,5 [M]⁺.

25 E. 6-Metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-9-il))piridina-2-carbonitrilo. 5-Bromo-6-metilpicolinonitrilo (0,080 g, 0,406 mmol), 9-(1,1-dimetil-1-stannaetil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona (0,150 g, 0,406 mmol), tris(dibencilidenoacetona)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) se dispusieron en un tubo sellado y se añadió N,N-dimetilformamida (2 ml). Se burbujeó gas nitrógeno en la mezcla de reacción durante 5 min y la reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla negra turbia resultante se diluyó con metanol, se filtró, y la torta del filtro se lavó completamente con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida Biotage (50-100% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,117 g, 0,363 mmol, 89% de rendimiento). MS (ESI) m/z 323,5 [M+1]⁺.

30 F. 6-Metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-9-il))piridina-2-carboxamida. Se dispuso 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 con fondo redondo mientras se agitaba, se añadió una mezcla de TFA (1,6 ml) y ácido sulfúrico (0,4 ml). La suspensión resultante se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo y se neutralizó el exceso de ácido cuidadosamente con hidróxido de potasio. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua, se secó en alto vacío para proporcionar el 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]⁺.

35 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. 6-Metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-9-il))piridina-2-carboxamida (0,159 g, 0,467 mmol), N,N-dimetilformamida dineopentil acetal (2 ml, 8,85 mmol) y dimetilsulfóxido (0,5 ml) se dispusieron en un matraz y se calentaron hasta 85 °C durante 1 h. La disolución se diluyó con ácido acético (5 ml, 87 mmol) y se añadió hidrazina (0,468 ml, 14,90 mmol) gota a gota. La reacción se dejó agitar a 25 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó cuidadosamente con disolución saturada acuosa de carbonato sódico. Esta disolución se extrajo después con acetato de etilo tres veces, se concentró a presión reducida y se purificó usando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-50% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, durante 20 min) para dar el compuesto del título (0,03 g, 0,082 mmol, 17,63% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺

50 Ejemplo 11: 6-(6-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahydro-2h-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



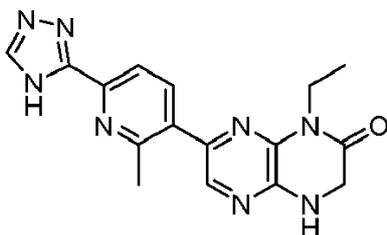
5 A. 6-Bromo-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. A una disolución de *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida (Ver Ejemplo 5.B) (6,6 g, 15,8 mmol) y diisopropiletilamina (4,0 g, 31,6 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió tetrahydro-2H-piran-4-amina (6,4 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 por cromatografía en gel de sílice (5-20% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,98 g, 40% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 313,1 [M+1]⁺.

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

15 C. 6-(6-(1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla de 4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equiv), 5-bromo-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1,2 equiv), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,1 equiv), tri-*o*-tolilfosfina (0,2 equiv), trietilamina (3 equiv) y *N,N*-dimetilformamida se calentó a 95 °C durante 3 h en nitrógeno. La concentración y la purificación por cromatografía proporcionaron el producto deseado con 39% de rendimiento. MS (ESI) *m/z* 463,1 [M+1]⁺.

20 D. 6-(6-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona Una mezcla de 6-(6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en hidrocloreto metanólico se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto, que se lavó con *N,N*-dimetilformamida para dar el compuesto del título en la forma de una sal de hidrocloreto con 34% de rendimiento. ¹H NMR (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(1H)-ona



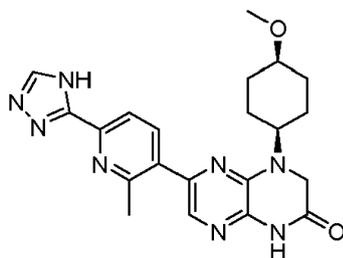
30 A. 7-Bromo-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla de 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (Ver Ejemplo 6.B) (1 equiv), hidrocloreto de etilamina (3,1 equiv), *N,N*-diisopropiletilamina (4 equiv) en *N*-metil pirrolidinona se calentó a 105 °C en nitrógeno durante 14 h. El tratamiento de acetato de etilo/agua estándar proporcionó el producto bruto con 77% de rendimiento. Este material se usó sin purificación adicional. Se combinaron 2-(5-bromo-3-(etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo bruto y ácido acético en metanol. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 60-62 °C en nitrógeno durante 16 h. 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 de sodio y se agitó durante 10 min hasta pH ~ 7. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y la purificación por tapón de gel de sílice usando 0-40% acetato de etilo en hexanos proporcionó el producto en la forma de un sólido tostado. Adicionalmente, la torta del filtro se suspendió en agua para eliminar el carbonato de potasio. El producto sólido remanente se recogió por filtración. El procedimiento proporcionó producto en un rendimiento combinado de 75%.

40 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(1H)-ona. Una mezcla de 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1 equiv), bis(pinacolato)diboro (1,05 equiv), acetato de potasio (2 equiv), carbonato de potasio (3 equiv), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,1 equiv) en dioxano anhidro (300 ml) se desgaseó y calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta <40 °C y se añadieron 7-bromo-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equiv), agua y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,05 equiv). La mezcla se desgaseó y calentó a 65-70 °C en nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta <40 °C, se diluyó con agua y acetato de etilo. El tratamiento estándar con acetato de etilo/agua seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (0-5% metanol en diclorometano) y la recristalización de etanol proporcionaron el compuesto del título con 57% de rendimiento. ¹H NMR (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]⁺.

50 C. 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 (Planteamiento alternativo). Se combinaron 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1 equiv), tetrahydrofurano e hidróxido

sódico en agua (1,1 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos recogidos se secaron para dar 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de sodio en la forma de un sólido blanquecino. Se combinaron 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de sodio y etilamina (3 equiv, disolución al 70 % en peso) en agua, y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 80 °C, se trató con ácido fosfórico (10 equiv) y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración. El producto se secó para obtener 7-bromo-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en la forma de un sólido gris. 7-Bromo-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equiv), bispinacoldiborano (1,5 equiv) y acetato de potasio (3,2 equiv) se combinaron en tetrahidrofurano. La reacción se calentó hasta reflujo y se añadió PdCl₂(AmPhos)₂ (0,002 equiv). Después de 4 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró a presión reducida hasta 50% del volumen original y se añadieron hexanos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para obtener 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en la forma de un sólido tostado. 1-Etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equiv) y 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,96 equiv), se combinaron en tetrahidrofurano. Se añadió una disolución de carbonato de potasio (2 equiv) en agua al matraz con agitación. La disolución se trató con PdCl₂(AmPhos)₂ (0,002 equiv) y se calentó hasta 65 °C durante 1 h. La disolución se trató con MTBE y se sembró. Se añadieron más MTBE y siembra antes de añadir una porción final de MTBE a la mezcla de reacción. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para obtener el intermedio deseado en la forma de un sólido tostado. Este intermedio y el reactivo de alcohol (95% etanol y 5% isopropanol) se combinaron, y la mezcla se trató con cloruro de hidrógeno acuoso concentrado y se calentó hasta 60 °C. Se efectuó una segunda carga de cloruro de hidrógeno acuoso concentrado y el material se calentó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con IPA y se secaron para obtener hidrocloreto de 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 en la forma de un sólido amarillo pálido. La sal se disolvió en agua y tetrahidrofurano, y se trató con un depurador de metales (SiliaBond® Thiol) (10 % en peso) durante la noche. La suspensión se filtró y los sólidos se enjuagaron con 1:1 tetrahidrofurano/agua. El filtrado se trató con disolución de hidróxido de amonio y se concentró a presión reducida hasta 70% de su volumen. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos resultantes se filtraron y lavaron con agua y etanol. Los sólidos secos se transfirieron a un matraz, se trataron con etanol y se calentaron hasta 65 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se secaron para obtener 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 en la forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 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(1H)-ona



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 separó por filtración y se lavó con agua y se secó en alto vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,0 g, 4,65 mmol, 54% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 217,1 [M+2]⁺.

B. 3-Bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. 5-Bromo-6-metilpicolinamida (1 g, 4,65 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetil (20 ml) se combinaron en un matraz con fondo redondo de 100 ml con una varilla agitadora y se calentaron a 85 °C con un condensador de reflujo en nitrógeno durante 3 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. El residuo se diluyó con ácido acético (10 ml), 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 dar 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 prácticamente hasta 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]⁺. Planteamiento alternativo: 5-Bromo-6-metilpicolinonitrilo (1 equiv) y monohidrato de hidrazina (2,0 equiv) se combinaron en etanol absoluto (4X vol) y se calentaron hasta 55 °C durante 24 h. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con etanol y éter metil *terc*-butílico, y los sólidos se secaron para suministrar 5-bromo-6-metilpicolinimidohidrazida en la forma de un polvo beis. Se combinaron 5-bromo-6-metilpicolinimidohidrazida y ácido fórmico (15 equiv) y se calentaron hasta 100 °C agitando durante 6 h. La disolución de reacción se enfrió hasta

40 °C, se trató con metanol, se agitó durante 30 min y se concentró a presión reducida hasta 20% del volumen de reacción. La mezcla se diluyó con metanol y nuevamente se concentró a presión reducida hasta 20% del volumen de reacción. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar el compuesto del título en la forma de un polvo blanquecino.

5 C. 3-Bromo-2-metil-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Se disolvieron 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,7 g, 2,93 mmol) y 3,4-dihidro-2H-piran (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 hasta 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se vertió en un embudo separador que contenía agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (0-60% acetato de etilo en hexano) proporcionó el 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]⁺. Planteamiento alternativo: 3-Bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1 equiv), 3,4-dihidro-2H-piran (2 equiv) y ácido metanosulfónico (0,08 equiv) se combinaron en tetrahidrofurano (8X vol). La disolución se calentó y se agitó a 68 °C durante 3,5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,4 equiv) y la disolución resultante se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite. El aceite se trató con acetonitrilo y se concentró a presión reducida iterativamente hasta obtener un sólido. El sólido se disolvió en acetonitrilo y se trató con agua. La suspensión se filtró, y los sólidos se recogieron y secaron. El producto bruto se suspendió en hexanos, se filtró y se secó para dar el compuesto del título purificado en la forma de un sólido rosado ligero.

20 D. Hidrocloruro de (*cis*)-4-metoxiciclohexanamina. A un matraz de fondo redondo, en atmósfera de nitrógeno, se le añadió (*cis*)-4-hidroxiclohexilcarbamato de terc-butilo (7,8 g, 36,2 mmol), se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (181,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió luego hidruro de sodio (2,174 g, 54,3 mmol) y la disolución resultante se dejó agitar durante 5 min. A un segundo matraz en atmósfera de nitrógeno se le añadió yoduro de metilo (2,265 ml, 36,2 mmol) y se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (10,0 ml). La disolución de yoduro de metilo en tetrahidrofurano se añadió lentamente y gota a gota a un primer matraz en 3 min. La reacción se dejó agitar a TA durante 16 h. Los extractos volátiles se eliminaron a presión reducida y se repartieron entre acetato de etilo (3X) y agua. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se condensaron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25-50% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida seguido de la adición de ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano, 23,5 ml). La disolución resultante se calentó hasta 40 °C durante 1 h y los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título (6,0 g, 36,2 mmol, 100% de rendimiento). MS (ESI) m/z 130,1 [M+1]⁺.

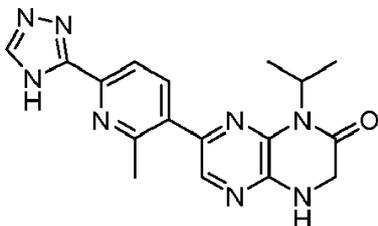
35 E. 6-Bromo-4-((*cis*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona. A una disolución de N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida (Ver Ejemplo 5.B) (1,0 g, 2,376 mmol) y diisopropiletilamina (1,038 ml, 5,94 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió hidrocloruro de (*cis*)-4-metoxiciclohexanamina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

40 F. 4-((*cis*)-4-Metoxiciclohexil)-6-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona. 6-Bromo-4-((*cis*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona (0,442 g, 1,295 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,225 g, 0,194 mmol) y hexametildiestañio (0,322 ml, 1,554 mmol) se combinaron en dioxano (5 ml). La disolución se purgó con gas nitrógeno y se calentó hasta 90 °C en un tubo tapado a rosca durante 3 h. La disolución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna Biotage (0-50% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 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]⁺.

45 G. 4-((*cis*)-4-Metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona. 4-((*cis*)-4-Metoxiciclohexil)-6-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona (0,292 g, 0,687 mmol), 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahydro-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) se combinaron en un matraz tapado a rosca y se calentaron hasta 95 °C durante 1 h. La disolución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía Biotage (0-80% acetato de etilo en hexanos seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,279 g, 0,687 mmol, 80% de rendimiento). MS (ESI) m/z 505,6 [M+1]⁺.

55 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-(tetrahydro-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 por 1 h y a 80 °C por 2 h. La disolución se condensó hasta una suspensión y se diluyó con etanol y se sonicó. El precipitado se filtró y se lavó con más etanol seguido de acetonitrilo. El sólido bruto se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (10-100% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, en 30 min) para dar el compuesto del título (0,040 g, 0,095 mmol, 17% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*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]⁺; mp 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



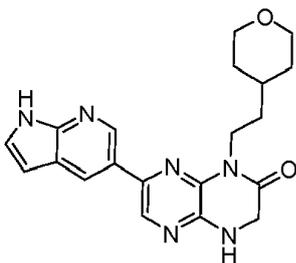
A. 1-Isopropil-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 7-Bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (*Ver Ejemplo 7.B*) (0,5 g, 1,844 mmol), hexametildiastaño (0,725 g, 2,213 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,213 g, 0,184 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) se combinaron en un recipiente sellable con una varilla agitadora. Se burbujeó gas nitrógeno en la disolución. El recipiente se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla negra turbia resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y la torta del filtro se lavó completamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (20-80% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (2,410 g, 77 % de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo-blanco. MS (ESI) m/z 357,4 $[M+2]^+$.

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 le añadieron 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(dibencilidenoacetona)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 en la mezcla de reacción durante 5 min y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 1h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-80% acetato de etilo en hexanos, seguido de 0-10% metanol en diclorometano) para proveer el producto deseado (0,40 g, 0,921 mmol, 66,7% de rendimiento). MS (ESI) m/z 435,5 $[M+1]^+$.

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 le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,381 ml, 5,52 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C en nitrógeno durante 1h. La suspensión se concentró a presión reducida y el sólido resultante se recogió en dimetilsulfóxido y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol saturado en amoniaco en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,200 g, 0,571 mmol, 62,0% de rendimiento) en la forma de un sólido pardo-rojo, que se procesó adicionalmente por recristalización. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 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 $[M+1]^+$.

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 (planteamiento alternativo). 7-Bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equiv), bis(pinacolato)diboro (1 equiv), acetato de potasio (3 equiv) y bis(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (0,01 equiv) se combinaron en dioxano (1,2 l), se desgasearon con nitrógeno y se calentaron hasta 95 °C bajo nitrógeno. La dilución con acetato de etilo, la filtración mediante Celite, la concentración, trituration con acetato de etilo y hexanos, filtración y secado proporcionaron el éster de boronato con 60% de rendimiento. Se combinaron 3-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv), 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 equiv), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,05 equiv), carbonato sódico (3 equiv) en (3:1) dimetil acetamida y agua. La mezcla se desgaseó y se calentó hasta 100 °C durante la noche. El tratamiento estándar con acetato de etilo/agua y la posterior trituration en acetato de etilo proporcionaron el producto deseado con 41% de rendimiento.

Ejemplo 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



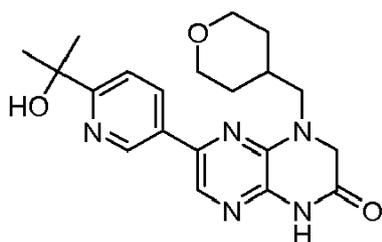
5 A. 2-(5-Bromo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. 2-(3,5-Dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (Ver Ejemplo 6.B) (1,0 g, 2,95 mmol) y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (0,381 g, 2,95 mmol) se dispusieron en un vial de microondas, se añadió dimetilsulfóxido (2 ml) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150 °C por 3600 s. La mezcla de reacción en bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (33% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (0,5 g, 1,3 mmol, 44% de rendimiento). MS (ESI) m/z 387,1 [M]⁺, 389,1 [M+2]⁺.

10 B. 7-Bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinaron 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 por 2400 s. La mezcla de reacción se concentró y purificó usando cromatografía en gel de sílice (33% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (rendimiento cuantitativo). MS (ESI) m/z 341,1 [M]⁺, 343,1 [M+2]⁺.

15 C. 1-(2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 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), hexametildiestaño (0,57 g, 1,75 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,2 g, 0,176 mmol) se dispusieron en un tubo sellado con 1,4-dioxano (5 ml). El matraz se vació, se lavó con nitrógeno, se selló y se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró y sonizó con un pequeño volumen de mezcla de disolvente (50% hexano en acetato de etilo) y se aisló por purificación para dar el compuesto del título (0,34 g, 0,8 mmol, 54,6% de rendimiento). MS (ESI) m/z 427 [M+2]⁺.

20 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. 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(dibencilidenoacetona)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) se combinaron en un tubo sellado, se añadió dimetilformamida (5 ml). La atmósfera en el recipiente se eliminó al vacío y se reemplazó con gas nitrógeno. La reacción se calentó hasta 100 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró con Celite. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El lavado y el filtrado se combinaron y concentraron prácticamente hasta sequedad. El sólido resultante se disolvió en metanol caliente, se filtró a través de Celite y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (5-80% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, en 30 min). Las fracciones limpias se recogieron, se neutralizaron con hidróxido de amonio y se concentraron hasta sequedad. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua, se secó en alto vacío para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 0,264 mmol, 11,2% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺; mp 255-258 °C.

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

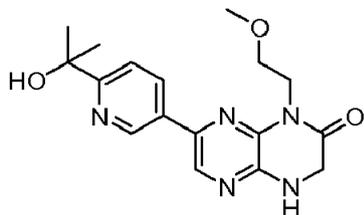


40 A. 6-Bromo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. N-(3,5-Dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida (Ver Ejemplo 5.B) (8,0 g, 19,01 mmol), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (2,63 g, 22,81 mmol) y diisopropiletilamina (6,64 ml, 38,0 mmol) se dispusieron en un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

45 B. 6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 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(difenilfosfina)ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (8,05 g, 11,00 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se suspendieron en N,N-dimetilformamida (288 ml). La reacción luego se calentó hasta 125 °C por 2 h. La reacción se enfrió ligeramente y se vertió aún en caliente en una columna de gel de sílice y se purificó usando Biotage SP1 (0-100% (5% metanol en acetato de etilo) en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron, y los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida. El residuo se trituró con 20% acetato de etilo en hexanos seguido de varios lavados con etanol desnaturalizado. El sólido ligeramente amarillo secó a presión reducida para

dar el compuesto deseado (15,08 g, 39,3 mmol, 35,8% rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{M}+1]^+$; mp 268 - 269 °C.

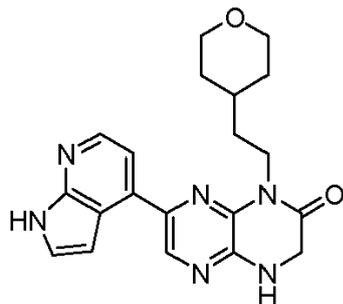
5 Ejemplo 17: 7-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



10 A. 7-Bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 2-(3,5-Dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (Ver Ejemplo 1.C) (1 equiv), 2-metoxietanamina (1 equiv), diisopropiletilamina (3 equiv), se suspendieron en dimetilsulfóxido y se calentaron en un reactor de microondas Emrys Biotage a 150 °C durante 1 h. El tratamiento estándar con acetato de etilo/agua proporcionó el material bruto, que se suspendió en 99,7% ácido acético. La reacción se selló, se calentó a 120 °C y se dejó agitar por 2 h. La reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con bicarbonato sódico saturado, seguido de salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración y la cromatografía en columna ultrarrápida (0-100% acetato de etilo en hexanos) proporcionaron el producto deseado con 27% de rendimiento en dos etapas. MS (ESI) m/z 287,4 $[\text{M}]^+$, 289,4 $[\text{M}+2]^+$.

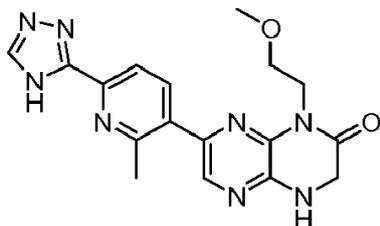
20 B. 7-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 7-Bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equiv), 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (Ver Ejemplo 5.E) (1 equiv) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,2 equiv) se suspendieron en dimetilformamida. La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la suspensión púrpura resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% (5% metanol en acetato de etilo) en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron, y los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida. El sólido se trituró en 5% acetato de etilo en hexanos y se lavó con hexanos para proporcionar el producto deseado con 38% de rendimiento. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{M}+1]^+$.

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

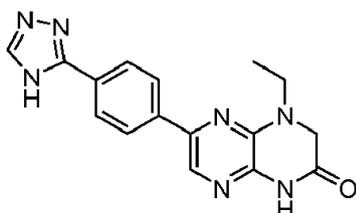


30 A. 7-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[2-(tetrahydro-piran-4-il)-etil]-3,4-dihidro-1H-pirazino[2,3-b]pirazin-2-ona. Se purgó una mezcla de 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (Ver Ejemplo 15.C) (1 equiv), éster terc-butílico de ácido 4-bomo-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico (1 equiv), tris(dibencilidenoacetona) paladio (0,13 equiv), tri-*o*-tolilfosfina (0,25 equiv) y trietilamina (2,8 equiv) en dioxano anhidro, se desgaseó durante 2 min y se agitó a 95 °C en nitrógeno durante 3-4 h. Tras completar la reacción según lo indicado por TLC, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado con 35% de rendimiento. MS (ESI) m/z 479,7 $[\text{M}+1]^+$. Se agitó 4-(7-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo en disolución de hidrocloreto metanólico a temperatura ambiente. Tras completar la reacción según lo indicado por TLC, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice para dar el compuesto del título con 63% de rendimiento. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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 $[\text{M}+1]^+$.

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. 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-hexametil-diastannano (0,856 g, 2,61 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,201 g, 0,174 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (20 ml) y se calentaron a 140 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (0-30% acetato de etilo en hexano) proporcionó el producto deseado en la forma de un aceite claro (0,5 g, 1,34 mmol, 77% de rendimiento). MS (ESI) m/z 373,0 [M+2]⁺.
- 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. 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-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,436 g, 1,348 mmol), tris(dibencilidenoacetona)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) se combinaron en un matraz sellable de 75 ml. La atmósfera en el matraz se eliminó y se reemplazó con nitrógeno. La mezcla se agitó a 130 °C por 3 h. La mezcla resultante se enfrió hasta 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 preparatoria de fase inversa (10-30% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto limpio se pasaron por una columna de extracción de fase sólida Phenomenex Strata-X-C. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto se eluyó con 5% hidróxido de amonio en metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter etílico en hexano para formar un polvo fino y se secó en alto vacío a 50 °C para dar el producto deseado (0,05 g, 0,136 mmol, 10% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺.
- Ejemplo 20: Hidrocloruro de 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



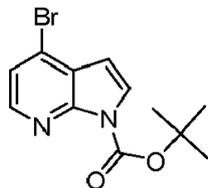
- A. 6-Bromo-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. A una disolución de 2-bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (*Ver Ejemplo 4.A*) (1 equiv) y diisopropiletilamina (3 equiv) en acetonitrilo se le añadió hidrocloruro de etanamina (1,05 equiv). La disolución se dejó calentar hasta 70 °C durante 30 min. La disolución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna (0-75% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título con 36% de rendimiento. MS (ESI) m/z 257,5 [M]⁺, 259,4 [M+2]⁺.
- B. 4-Etil-6-(4-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 6-Bromo-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1,1 equiv), 4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (1 equiv) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,05 equiv) se combinaron en 1,4-dioxano seguido de adición de carbonato sódico (3 equiv) en agua. La disolución se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer hasta 120 °C durante 30 min. La disolución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna (0-10% metanol en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título con 45% de rendimiento. MS (ESI) m/z 406,6 [M+1]⁺.
- C. Hidrocloruro de 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 4-Etil-6-(4-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en etanol se trató con cloruro de hidrógeno 2 N en dioxano. La disolución se agitó a 75 °C durante 1 h. La disolución se condensó parcialmente y se enfrió. Se añadió etanol frío a la suspensión y el precipitado resultante se filtró y lavó con etanol frío adicional seguido de hexanos para proporcionar el compuesto del título en la forma de una sal de hidrocloruro con 82% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) 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

Los siguientes bloques de construcción se prepararon y utilizaron en las preparaciones descritas en este documento, o sus variaciones conocidas en la técnica.

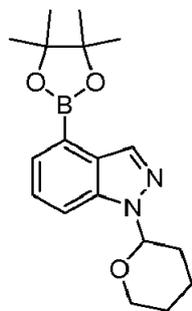
5 4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo



10 A. 4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Una disolución de anhídrido trifluorometil sulfónico (9,3 g, 33 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina 7-óxido (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 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se neutralizó con hidróxido sódico 1N 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 de sodio anhidro, se concentró y se purificó por HPLC preparatoria de fase inversa (0-30%: acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA, en 15 min.) para dar el compuesto del título (1,5 g, 34,3% de rendimiento). MS (ESI) m/z 196,8 $[M+1]^+$, 198,8 $[M+3]^+$.

15 B. 4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (250 mg, 1,26 mmol), dicarbonato de di-*tert*-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 anhidro (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción según lo indicado por TLC, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9-25% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (230 mg, 61% de rendimiento) en la forma de un aceite. MS (ESI) m/z 242,9 $[M-56+1]^+$

1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol



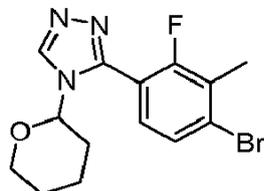
25 A. 4-Bromo-1H-indazol. A una disolución de 3-bromo-2-metil-anilina (5 g, 27 mmol) en cloroformo (1 ml) se le añadió anhídrido acético (5 g, 27 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de potasio (0,75 g, 7,8 mmol) e isoamil nitrito (0,78 g, 58 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadió agua (0,65 ml). La mezcla se concentró, se diluyó con ácido de hidrócloruro concentrado (1 ml) y se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió disolución de hidróxido sódico acuoso (50%) hasta pH=10. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (2,69 g, 34% de rendimiento) como un sólido. MS(ESI): m/z 197,0 $[M+1]^+$.

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

40 C. 1-(Tetrahydro-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-Indazol Una mezcla desgaseada de 4-bromo-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-indazol (2,13 g, 7,45 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,73 g, 14,9 mmol), fosfato de potasio (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 nitrógeno durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura

ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó usando columna de gel de sílice (10-30% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto (1,83 g, 74% de rendimiento) en la forma de un sólido. MS(ESI): m/z 329,2 $[M+1]^+$.

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



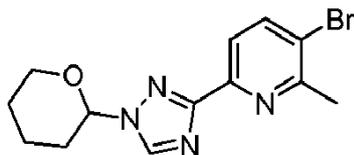
5

- 10 A. 4-Bromo-3-fluoro-2-metilaniлина. A una disolución agitada de 3-fluoro-2-metilaniлина (25 g, 200 mmol) en ácido acético (140 ml) a 0-5 °C se le añadió bromuro de hidrógeno (100 ml, 200 mmol), luego se añadió lentamente dimetil sulfóxido (72 ml) gota a gota (la reacción es exotérmica y a temperatura superior a 5-15 °C produce dibromoisómero). La mezcla se agitó a 5-15 °C durante 12 h (la mezcla se tornó una disolución clara). La disolución resultante se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con hidróxido sódico, luego con bicarbonato sódico hasta pH 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (0-10% acetato de etilo en hexano) proporcionó el producto deseado en la forma de un sólido blanco (23,3 g, 114 mmol, 57% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (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).
- 15 B. 4-Amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo. Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-2-metilaniлина (23 g, 113 mmol) y cianocobre (20,19 g, 225 mmol) N,N-dimetilformamida (200 ml) se calentó hasta 140 °C durante 7h. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se vertió en un embudo separador que contenía agua y acetato de etilo (1:1). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (0-50% acetato de etilo en hexano) proporcionó el producto deseado (11,4 g, 76 mmol, 67% de rendimiento) en la forma de un sólido pardo. $^1\text{H NMR}$ (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 $[M+1]^+$.
- 20 C. 4-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo. Una mezcla de dimetil sulfóxido (400 ml) y nitrito de potasio (22,67 g, 266 mmol) se agitó hasta disolver el nitrito de potasio, y se añadieron 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 48% bromuro de hidrógeno acuoso (33 ml, 266 mmol), diluido con dimetil sulfóxido (200 ml), y la reacción se agitó durante 2 h. Después de la conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó hasta pH 7 con hidróxido sódico concentrado. El sólido resultante se recogió por filtración para dar el producto deseado (11,4 g, 53,3 mmol, 80% rendimiento) como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (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).
- 25 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 ácido TFA-sulfúrico (4:1, V/V) a 40 °C durante 16 h. Después de completar la conversión del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (11,24 g, 48,4 mmol, 94% de rendimiento). MS (ESI) m/z 234,1 $[M+2]^+$.
- 30 E. 3-(4-Bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol. 4-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzamida (11 g, 47,4 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetil (60 ml) se combinaron en un matraz de 100 ml con fondo redondo con una varilla agitadora y se calentaron a 55 °C en un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación. El residuo se diluyó con ácido acético (60 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota monohidrato de hidrazina (20 ml) y se dejó agitar a TA durante 5 h. Después de la conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó hasta pH 7 con hidróxido sódico concentrado enfriado con hielo. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío. El sólido se disolvió en acetato de etilo (400 ml) y se agitó durante 15 min, se filtró el sólido insoluble, el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar un sólido puro pardo (4,3 g, 16,79 mmol, 35% de rendimiento) que se usó en la etapa siguiente sin purificación. $^1\text{H NMR}$ (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).
- 35 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 en un condensador de reflujo en nitrógeno durante 20 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso 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 ultrarrápida (20-30-50% acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida
- 40
- 45
- 50

para dar el producto deseado (8,8 g, 95% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 340,0 $[M]^+$.

Nota: Como entenderá el experto en la técnica, la protección, por ejemplo con grupos Boc o THP, de restos heterocíclicos que se someten a tautomería, por ejemplo restos triazolilo, potencialmente puede dar origen a diferentes compuestos regioisoméricamente protegidos que pueden no caracterizarse o distinguirse fácilmente con métodos analíticos estándar tales como 1D-NMR. Dichos regioisómeros se denominan en este documento específicamente por el nombre químico de solamente uno de los regioisómeros, no obstante, se entiende que el nombre hace referencia a todos y cada uno de los regioisómeros posibles y sus mezclas potencialmente formados por la reacción. La designación regioisomérica individual se aplica en lo sucesivo también en la denominación de los productos subsiguientes formados por reacción con el intermedio protegido. Como entiende el experto en la técnica, tras eliminar el grupo protector, solamente se forma un producto, independiente del compuesto regioisoméricamente protegido de partida.

3-Bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina



A. 3-Bromo-6-yodo-2-metilpiridina. Se combinaron yoduro de sodio (2 equiv) y 3,6-dibromo-2-metilpiridina (1 equiv) en propionitrilo y la suspensión resultante se agitó en nitrógeno durante 5 min. Se añadió yodotrimetilsilano (0,2 equiv) y la reacción se calentó a 95 °C, con agitación, en nitrógeno durante 24 h. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y agua. La mezcla se agitó durante 15 min y las fases acuosas y orgánicas luego se separaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con volúmenes equivalentes de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico, tiosulfato sódico (disolución al 5% acuosa) y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado con 95% de rendimiento, en la forma de un aceite, que cristalizó a un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 297,8 $[M]^+$, 299,8 $[M+2]^+$.

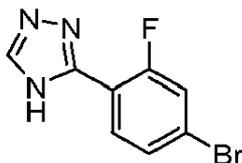
B. 5-Bromo-6-metilpicolinonitrilo. En una atmósfera inerte, se combinaron 3-bromo-6-yodo-2-metilpiridina (1 equiv) y acetonitrilo, y se agitaron durante 10 min, se añadieron cianuro de cobre (0,5 equiv), cianuro de sodio (0,8 equiv) y más acetonitrilo. La suspensión de reacción se calentó, con agitación, a 80 °C durante 24 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hidróxido de amonio (disolución acuosa 0,5 M). La mezcla se agitó 15-30 min, se filtró a través de tierra diatomácea y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se diluyeron más con acetato de etilo, y la disolución se agitó durante 15 min. Las fases acuosa y orgánica se separaron, y la capa orgánica se lavó en secuencias con hidróxido de amonio (disolución acuosa 0,5 M; cuatro veces) y cloruro de sodio acuoso saturado (dos veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo con 92% de rendimiento, en la forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 196,9 $[M]^+$, 198,9 $[M+2]^+$.

C. 5-Bromo-6-metilpicolinimidohidrazida. Se añadió monohidrato de hidrazina (2 equiv) a una suspensión 1,2 M en agitación de 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo (1 equiv) en etanol bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C por 24 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró. El sólido recogido se lavó con etanol frío seguido de metil éter *t*-butílico. El sólido lavado se secó al vacío para dar el compuesto del título con 89% de rendimiento, en la forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 228,9 $[M]^+$, 230,9 $[M+2]^+$.

D. 3-Bromo-2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. 5-Bromo-6-metilpicolin-imido-hidrazida (1 equiv) y ácido fórmico (15 equiv) se combinaron y calentaron agitando a 100 °C durante 6 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con metanol. La suspensión resultante se agitó durante 30 min y luego se concentró parcialmente a presión reducida hasta ~20% del volumen total. La mezcla resultante se diluyó nuevamente con metanol y se concentró parcialmente a presión reducida hasta ~20% del volumen total. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron tres veces con agua y se secaron a presión reducida para dar el producto deseado con 84 % de rendimiento en la forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 238,9 $[M]^+$, 240,9 $[M+2]^+$.

E. 3-Bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Se combinaron 3-bromo-2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1 equiv), 3,4-dihidro-2H-piran (2 equiv) y ácido metanosulfónico (0,1 equiv) en tetrahidrofurano, mientras se agitaba en nitrógeno. La reacción se calentó hasta 68 °C durante 3,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente durante 1 h, se añadió trietilamina (0,4 equiv) y la disolución resultante se agitó 10 min y después se concentró a presión reducida. Se añadió acetonitrilo y se eliminó el exceso de tetrahidrofurano por co-distilación a presión reducida, calentando hasta 35 °C (dos veces). El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (1 volumen) y se añadió agua (2,25 volúmenes). La suspensión resultante se agitó 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con una disolución de 20% acetonitrilo en agua y se secaron a presión reducida. El producto bruto se trituró con hexanos, se filtró, se lavó adicionalmente con hexanos y se secó en un horno a 35 °C para dar el producto deseado con 80% de rendimiento, en la forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 324,9 $[M+2]^+$.

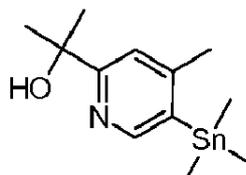
3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4h-1,2,4-triazol



5 A. 4-Bromo-2-fluorobenzamida. Una disolución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (10,0 g, 50,0 mmol) en 70 ml de mezcla 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 sobre agua con hielo mientras todavía estaba tibia. El producto precipitó y el sólido se filtró y se secó para dar 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 $[M+2]^+$.

10 B. 3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol. 4-Bromo-2-fluorobenzamida (9,53 g, 43,7 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (75,0 ml) se combinaron en un matraz con fondo redondo de 500 ml y se purgaron 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 al vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se suspendió en ácido acético concentrado (75,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidrato de hidrazina (21,88 g, 437 mmol) gota a gota y la mezcla se dejó agitar a TA durante 5 h. La reacción se vertió tibia sobre hielo frío y se extrajo con diclorometano (3x200 ml). Los extractos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida para dar 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 $[M+2]^+$.

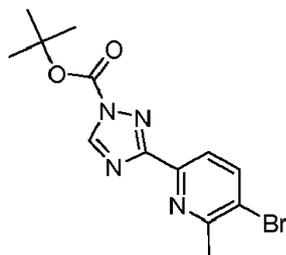
2-(4-Metil-5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol



20 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 hasta -78 °C. Se añadió butil-litio (7,01 ml, 17,54 mmol) gota a gota y la reacción se dejó agitar durante 30 min. Se añadió luego acetona (4,69 ml, 63,8 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml) y se lavó con agua seguida de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% acetato de etilo en hexanos) para dar 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 $[M+2]^+$.

30 B. 2-(4-Metil-5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol. 2-(5-Bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol (2,33 g, 10,13 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,045 g, 1,013 mmol) se añadieron a un tubo a presión y se suspendieron en 1,4-dioxano (33,8 ml). Se añadió luego 1,1,1,2,2,2-hexametildiostannano (2,99 ml, 12,15 mmol) y se calentó hasta 150 °C durante 30 min. La reacción se dejó enfriar hasta TA y se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida seguido de una extracción en acetato de etilo (3x200 ml) y agua. Los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida y el compuesto se purificó usando cromatografía en gel de sílice en una columna Biotage (10-50% acetato de etilo en hexanos) para dar 2-(4-metil-5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (1,75 g, 5,57 mmol, 55,0% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

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



35 A. 5-Bromo-6-metilpicolinonitrilo. Un matraz con fondo redondo de 1 l equipado con una varilla agitadora y una entrada de nitrógeno se cargó con 3,6-dibromo-2-metilpiridina (150 g, 0,59 mol), cianuro de cobre (I) (42,8 g, 0,47 mol) y cianuro de sodio (23 g, 0,47 mol). A la mezcla se le añadió N,N-dimetilformamida (300 ml). La mezcla se

calentó hasta 95 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en etanol (3 l) mientras se agitaba. La mezcla se filtró con un lecho de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida y se repartió entre agua (3 l) y acetato de etilo (3 l). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 × 600 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó con un tapón de gel de sílice (0-5% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto (61,5 g, 45% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. Además, se aislaron 19,32 g (14%) de la mezcla del material de partida y el producto. Planteamiento alternativo: 3,6-Dibromo-2-metilpiridina (1 equiv) y yoduro de sodio (2 equiv), se combinaron en propionitrilo (15X vol). La mezcla se agitó y se añadió yodotrimetilsilano (0,2 equiv). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 95 °C durante 24 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, tiosulfato de sodio acuoso y cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida con adición de acetato de etilo hasta obtener un residuo. El producto se solidificó al vacío para dar 3-bromo-6-yodo-2-metilpiridina en la forma de un sólido blanquecino. Se trató 3-bromo-6-yodo-2-metilpiridina (1 equiv) en acetonitrilo (7X vol) con cianuro de cobre (0,5 equiv), cianuro de sodio (0,8 equiv) y acetonitrilo adicional (3X vol). La suspensión de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con hidróxido de amonio acuoso (1,2 equiv) y se filtró a través de Celite.. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con hidróxido de amonio acuoso y cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanquecino.

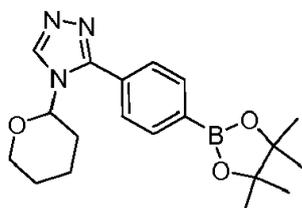
B. 5-Bromo-6-metilpicolinohidrazonamida. Se equipó un matraz con fondo redondo de 500 ml y tres cuellos con 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo (101,5 g, 0,515 mol), etanol (122 ml) e hidrato de hidrazina (50 ml, 1,03 mol). La mezcla espesa resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió más etanol (50 ml) y la mezcla se dejó agitar durante el 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 una estufa de vacío para dar el 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 500 ml con tres cuellos, de fondo redondo con un agitador mecánico, una termocupla conectada a un controlador de temperatura J-KEM y un condensador de reflujo. El matraz se cargó con 5-bromo-6-metilpicolinohidrazonamida (100 g, 0,463 mol) y ácido fórmico (250 ml). La disolución resultante se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 48 h. Se eliminó el ácido fórmico a presión reducida y la suspensión resultante se trató con agua (1,5 l) mientras se agitaba vigorosamente. La mezcla se filtró y se lavó con agua (300 ml). Los sólidos se transfirieron a un matraz con fondo redondo y se trataron con agua (1 l) y disolución de hidróxido de sodio 1 M hasta pH 7. La mezcla se dejó agitar durante 30 min, se filtró, se lavó con agua (300 ml) y se secó en una estufa de vacío a 30-35 °C durante 48 h para dar el producto (96 g, 92% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

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 tetrahidrofurano (780 ml) se le añadieron 3,4-dihidro-2H-piran (72,5 ml, 0,8 mol) y ácido metanosulfónico (3,2 ml). La mezcla se calentó hasta 65 °C y la disolución amarilla resultante se dejó agitar a 65 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con trietilamina (23 ml), se concentró a presión reducida y se secó adicionalmente en alto vacío durante 1 h. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (250 ml) y la disolución se añadió a agua (750 ml) mientras se agitaba vigorosamente. Se añadió más acetonitrilo (80 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 1 h. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con 1:4 acetonitrilo/agua (800 ml) y se secaron en una estufa de vacío durante 48 h para dar el producto (110 g, 85% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente con un tapón de gel de sílice (1:1 hexanos/acetato de etilo) para dar 88 g del producto puro en la forma de un sólido blanco y 16,2 g de producto menos puro. MS (ESI) m/z 239,1 [M]⁺, 241,1 [M+2]⁺.

E. 3-(5-Bromo-6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazole-1-carboxilato 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 le añadió carbonato de sodio (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 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó luego con agua fría (~10 l) y se extrajo con acetato de etilo (4 l x 3). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto (254 g, 60% de rendimiento) en la forma de un sólido ligeramente amarillo.

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



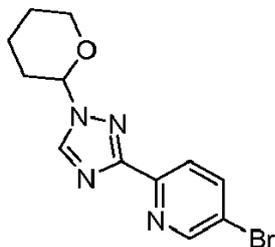
A. Hidrocloruro de 4-bromobencimidato. Se acidificó una disolución de 4-bromobenzonitrilo (17,65 g, 97 mmol) en etanol (500 ml) con gas cloruro de hidrógeno a 0 °C por 15 minutos. La disolución se dejó agitar durante 16 h. La disolución se condensó a presión reducida para dar el compuesto del título (25,35 g, 99%). MS (ESI) m/z 228,1 [M]⁺, 230,4 [M+2]⁺.

5 B. 3-(4-Bromofenil)-4H-1,2,4-triazol. Se combinaron hidrocloruro de 4-bromobencimidato de etilo (35,6 g, 135 mmol), hidrazida fórmica (16,16 g, 269 mmol) y trietilamina (75 ml, 538 mmol) en un matraz tapado a rosca y se calentaron hasta 85 °C durante 16 h. La disolución se condensó a presión reducida para dar un sólido, que se repartió entre agua y acetato de etilo (3X), se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se sonicó con 20% acetato de etilo en hexanos, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (14,6 g, 65,2 mmol, 48% de rendimiento). MS (ESI) m/z 224,1 [M]⁺, 226,1 [M+2]⁺.

10 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-piran (10,59 mmol) y ácido metanosulfónico (1,19 g, 6,29 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se calentó a 75 °C durante 2 h. La disolución se condensó y se repartió entre disolución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo (3X), los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se trituró con 10% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (8,1 g, 26,3 mmol, 70% de rendimiento). MS (ESI) m/z 308,4 [M]⁺, 310,5 [M+2]⁺.

15 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. 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) se combinaron en dimetilformamida (100 ml). La disolución se purgó con gas nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió luego dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1,07 g, 1,31 mmol) y la disolución se calentó hasta 100 °C durante 16 h. La disolución se filtró a través de celite y el filtrado se condensó a presión reducida para dar un aceite oscuro. El aceite se purificó por cromatografía Biotage (0-70% acetato de etilo en hexanos) para dar un sólido tras secar. El sólido se diluyó con hexanos, se sonicó, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (7,1 g, 20,0 mmol, 71% de rendimiento). MS (ESI) m/z 356,5 [M+1]⁺.

20 25 5-Bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina



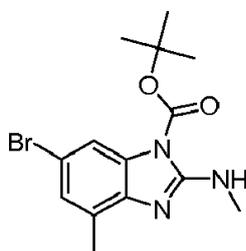
A. (E)-5-bromo-N-((dimetilamino)metileno)picolinamida. Una disolución de 5-bromopicolinamida (0,500 g, 2,49 mmol) y dimetilformamida dimetilacetil (20 ml) se calentó hasta 85 °C durante 3 h. La reacción se concentró y el producto se usó directamente en la etapa siguiente (0,604 g, 95% de rendimiento). MS (ESI) m/z 257,1 [M+1]⁺.

30 B. 5-Bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Una disolución de (E)-5-bromo-N-((dimetilamino)metileno)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 diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,442 g, 83% de rendimiento). MS (ESI) m/z 226,1 [M+1]⁺.

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

35 Una disolución de 5-bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,342 mg, 1,52 mmol), 3,4-dihidro-2H-piran (0,256 g, 3,04 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,058 g, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano se calentó hasta 75 °C durante 6 h. La reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna Biotage (0-20% metanol en diclorometano) para dar un producto semi-limpio en la forma de un aceite (0,614 g, 1,9 mmol, >100% de rendimiento). Este material se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 309,4 [M]⁺, 311,1 [M+2]⁺.

40 6-Bromo-4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

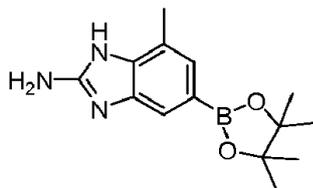


A. (6-Bromo-4-metilbencimidazol-2-il)-N-metilamina.

Se añadió gota a gota y lentamente isotiocianatometano (0,055 g, 0,746 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a una disolución de 5-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina (0,150 g, 0,746 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) a 0 °C. El baño frío se eliminó, la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió hidrocloreto 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 durante noche. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (10-50% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA en H₂O, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, y la mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió acetonitrilo y la mezcla resultante se cargó a una columna de intercambio iónico Strata. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto se eluyó con 5% hidróxido de amonio en metanol, se concentró a presión reducida y se secó en alto vacío para dar el producto deseado (0,128 g, 0,53 mmol, 72% de rendimiento) en la forma de un sólido ligeramente amarillo. MS (ESI) *m/z* 240 [M]⁺, 242 [M+2]⁺.

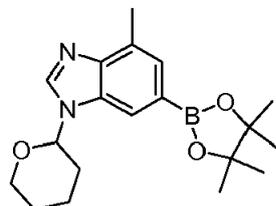
B. 6-Bromo-4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se combinaron (6-bromo-4-metilbencimidazol-2-il)-N-metilamina (0,128 g, 0,533 mmol), diisopropiletilamina (0,464 ml, 2,67 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,349 g, 1,599 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 ml) en un matraz con fondo redondo de 100 ml, se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla resultante se repartió 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 ultrarrápida (10-30% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,092 g, 0,27 mmol, 51% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo ceroso. MS (ESI) *m/z* 340 [M]⁺, 342 [M+2]⁺.

7-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina



A. 7-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina. 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) se añadieron a un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente, se suspendieron en metanol (10,0 ml) y se dejó agitar durante 1,5 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida seguidos de adición de bicarbonato sódico saturado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (557 mg, 2,039 mmol, rendimiento cuantitativo). El compuesto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional ni caracterización. MS (ESI) *m/z* 273,8 [M+1]⁺.

4-Metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol



A. 6-Bromo-4-metil-1-(tetrahydro-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 tetrahydrofurano (10 ml) a temperatura ambiente agitando bajo nitrógeno. Se añadieron 3,4-dihidro-2H-piran (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 hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (50-100% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto deseado (1,32 g, 4,47 mmol, 93% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo ligero. MS (ESI) *m/z* 295,1 [M]⁺, 297,3 [M+2]⁺.

B. 4-Metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol. 6-Bromo-4-metil-1-(tetrahydro-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 sulfoxido (9 ml) se combinaron en un matraz con fondo redondo y se agitaron. La atmósfera en el matraz se eliminó al vacío y se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se calentó a 90 °C en nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se

filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó completamente con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (50-100% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto deseado (90% pureza) (1,31 g, 3,83 mmol, 77% de rendimiento) en la forma de una espuma-sólido tostado-amarillo. MS (ESI) m/z 343,2 [M+1]⁺.

5.2 Ejemplos biológicos de referencia

5.2.1 Ensayos bioquímicos

Ensayo HTR-FRET de TOR. El siguiente es un ejemplo de un ensayo que se puede utilizar para determinar la actividad de la cinasa TOR de un compuesto de ensayo. Se disolvieron inhibidores de cinasa TOR en DMSO, se prepararon como stocks 10 mM y se diluyeron apropiadamente para los experimentos. Se prepararon los siguientes reactivos:

"Tampón TOR simple" (utilizado para diluir una gran fracción de TOR en glicerol): Tris 10 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, 0,1% Tween-20, DTT 1 mM. Se diluyó la enzima TOR recombinante de Invitrogen (cat# PV4753) en este tampón hasta una concentración de ensayo de 0,200 µg/ml.

ATP/disolución de 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 GST-p70S6.

Disolución de reactivo de detección: HEPES 50 mM, pH 7,4, 0,01% Triton X-100, 0,01% BSA, EDTA 0,1 mM, 12,7 µg/ml Cy5-αGST Amersham (Cat#PA92002V), 9 ng/ml α-fosfo p70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonal #9206L), 627 ng/ml α-ratón Lance Eu (Perkin Elmer Cat#AD0077).

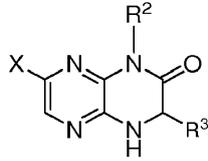
A 20 µl del tampón TOR simple se le añaden 0,5 µl del compuesto de ensayo en DMSO. Para iniciar la reacción, se añaden 5 µl de ATP/Disolución de sustrato a 20 µl de la disolución tampón TOR simple (control) y a la disolución del compuesto preparada anteriormente. El ensayo cesa después de 60 min mediante la adición de 5 µl de una disolución de EDTA 60 mM; se añaden luego 10 µl de disolución de reactivo de detección y la mezcla se deja reposar durante por lo menos 2 horas antes de leer en una lectora de microplacas Perkin-Elmer Envision configurada para detectar LANCE Eu TR-FRET (excitación 320 nm y emisión a 495/520 nm).

5.3 Actividad del compuesto heteroarilo (descrito como referencia)

Los compuestos heteroarilo descritos en este documento se ensayaron en el ensayo HTR-FRET de TOR y se halló que tienen actividad en este, con todos los compuestos que tienen CI₅₀ inferior a 10 µM en el ensayo, en donde algunos compuestos tienen CI₅₀ entre 0,005 nM y 250 nM, otros tienen una CI₅₀ entre 250 nM y 500 nM, otros tienen una CI₅₀ entre 500 nM y 1 µM, y otros tienen una CI₅₀ entre 1 µM y 10 µM. Los valores CI₅₀ para los compuestos de Fórmula (I) y (II) se pueden hallar en la solicitud de patente estadounidense núm. 12/605.791, presentada el 26 de octubre de 2009 (ver Tabla 1 en las páginas 141-187).

REIVINDICACIONES

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



(VI)

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

5 X es F, Cl, I, B(OR⁺)₂ o Sn(n-butil)₃;

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

R² es alquilo C₁₋₈ insustituido o cicloalquilo sustituido; y

R³ es H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido; o

10 un compuesto que tiene la fórmula (VII):



(VII)

o su sal, tautómero o estereoisómero, en donde:

Hal es un halógeno;

R es H o alquilo C₁₋₄;

15 R² es alquilo C₁₋₈ insustituido o cicloalquilo sustituido; y

R³ es H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o insustituido.