(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 794 012**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07F 5/05 (2006.01)
C07F 7/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009** **E 16171709 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020** **EP 3103803**

(54) Título: **Intermediarios para la síntesis de los inhibidores de la quinasa mTOR**

(30) Prioridad:

27.10.2008 US 108627 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

PERRIN-NINKOVIC, SOPHIE;
HARRIS, ROY L.;
SAPIENZA, JOHN;
SHEVLIN, GRAZIELLA I.;
PAPA, PATRICK;
LEE, BRANDEN;
PACKARD, GARRICK;
ZHAO, JINGJING;
RIGGS, JENNIFER;
PARNES, JASON;
MORTENSEN, DEBORAH 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 2 794 012 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

Intermediarios para la síntesis de los inhibidores de la quinasa mTOR

1. CAMPO

En esta solicitud se describen ciertos compuestos de heteroarilo, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de uno o más de dichos compuestos y procedimientos para tratar o prevenir el cáncer, las enfermedades inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de la quinasa, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo a un paciente en necesidad del mismo.

2. ANTECEDENTES

La conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. Por consiguiente, las proteínas quinasas se han vuelto un grupo muy importante de dianas farmacológicas. *Véase,* Cohen, Nature, 1:309-315 (2002). Se han utilizado diversos inhibidores de la proteína quinasa a nivel clínico en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo diabetes y derrame cerebral. *Véase,* Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001).

Las proteínas quinasas son una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y desempeñan un papel crítico en la señalización celular. Las proteínas quinasas pueden ejercer efectos positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteínas quinasas están implicadas en vías de señalización específicas que regulan funciones celulares tales como, pero no limitadas a, metabolismo, progresión del ciclo celular, adhesión celular, función vascular, apoptosis, y angiogénesis. Las funciones alteradas de la señalización celular se han asociado con muchas enfermedades, de las cuales las mejores caracterizadas incluyen cáncer y diabetes. La regulación de la transducción de la señal por citoquinas y la asociación de moléculas señalizadoras con protooncogenes y genes supresores de tumores está bien documentada. De forma similar, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y afecciones relacionadas, y los niveles desregulados de proteínas quinasas. *Véase, por ejemplo,* Sridhar y col. Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones virales y las afecciones relacionadas con las mismas también se han asociado con la regulación de proteínas quinasas. Park y col. Cell 101 (7): 777-787 (2000).

Las proteínas quinasas pueden dividirse en grupos amplios basados en la identidad del(los) aminoácido(s) al(los) que se dirige(n) (serina/treonina, tirosina, lisina, e histidina). Por ejemplo, las tirosina quinasas incluyen tirosina quinasas receptoras (RTK), tales como factores de crecimiento y tirosina quinasas no receptoras, tales como la familia de las src quinasas. También existen proteínas quinasas de doble especificidad que se dirigen tanto a tirosina como a serina/treonina, tales como quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK).

Como las proteínas quinasas regulan casi cada proceso celular, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, y la supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para varios estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteínas quinasas desempeñan un papel central son procesos celulares asociados con numerosas afecciones patológicas tales como, pero no limitadas a, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

Las proteínas quinasas se han convertido en dianas atractivas para el tratamiento de los cánceres. Fabbro y col., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002). Se ha propuesto que la implicación de las proteínas quinasas en el desarrollo de neoplasias humanas puede producirse por: (1) reordenamientos genómicos (por ejemplo, BCR-ABL en leucemia mielógena crónica), (2) mutaciones que conducen a una actividad quinasa constitutivamente activa, como leucemia mielógena aguda y tumores gastrointestinales, (3) desregulación de la actividad quinasa por activación de oncogenes o pérdida de funciones supresoras de tumores, como en cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de la actividad quinasa por sobreexpresión, como en el caso de EGFR y (5) expresión ectópica de factores de crecimiento que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento del fenotipo neoplásico. Fabbro y col., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002). El documento WO 2008/051493 se refiere a ciertos compuestos de heteroarilo y su uso en el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades por inhibición de una ruta de la quinasa.

La elucidación de la complejidad de las rutas de proteína quinasa y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas proteínas quinasas y las rutas de la quinasa resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos

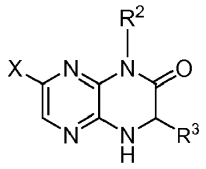
que puedan actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de la proteína quinasa que tengan actividad beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples rutas de la quinasa. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de nuevos moduladores de quinasa.

La proteína denominada mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos), que también se denomina FRAP, RAFTI o RAPT1), es una proteína quinasa Ser/Thr de 2549 aminoácidos, que se ha demostrado que es una de las proteínas más críticas en la ruta de mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular. Georgakis and Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006). La mTOR existe dentro de dos complejos, mTORC1 y mTORC2. mTORC1 es sensible a los análogos de la rapamicina (como temsirolimus o everolimus) y mTORC2 es en gran medida insensible a la rapamicina. Varios inhibidores de mTOR han sido o están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. Temsirolimus se aprobó para su uso en el carcinoma de células renales en 2007 y everolimus se aprobó en 2009 para pacientes con carcinoma de células renales que han progresado con inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular. Además, sirolimus se aprobó en 1999 para la profilaxis del rechazo del trasplante renal. El interesante pero limitado éxito clínico de estos compuestos de mTORC1 demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer y el rechazo de trasplantes, y el mayor potencial para compuestos con actividad inhibidora tanto de mTORC 1 como de mTORC2.

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

3. <u>RESUMEN</u>

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



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

X es Br, o $Sn(CH_3)_3$;
R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido; y
R^3 es H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido,

En una realización, X es Br.

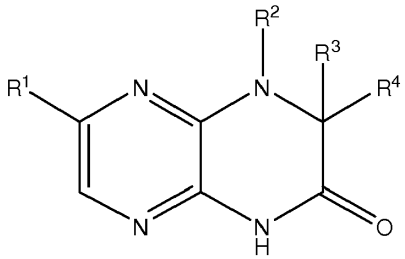
En una realización, R^2 es cicloalquilo sustituido.

En una realización, dicho cicloalquilo sustituido es ciclohexilo sustituido.

En una realización, dicho ciclohexilo sustituido es ciclohexilo sustituido con alcoxi.

En una realización, dicho ciclohexilo sustituido con alcoxi es ciclohexilo sustituido con metoxi.

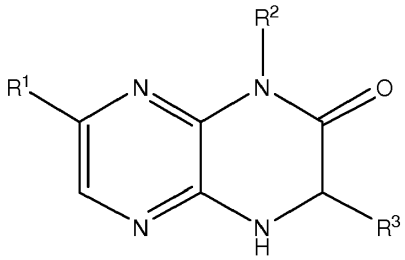
En esta solicitud se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

y sales, clatratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1-R^4 son como se definen en esta invención.

En esta solicitud se describen además compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

y sales, clatratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1, R^2 y R^3 son como se definen en esta solicitud.

Los compuestos de fórmula (I) y (II), o sales, clatratos, solvatos, hidratos, estereoisómeros, tautómeros, o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos (siendo cada uno referido en esta solicitud como "compuestos de heteroarilo"), son útiles para tratar o prevenir el cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y afecciones cardiovasculares, y afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de la quinasa. En un ejemplo, la ruta de la quinasa es la ruta mTOR/PI3K/Akt. En otro ejemplo, la ruta de la quinasa es la ruta PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, KDR, GSK3α, GSK3β, ATM, ATX, ATR, cFMS, y/o DNA-PK.

En esta solicitud se describen además composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo y composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir el cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, o afecciones cardiovasculares y afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de la quinasa, en una realización, la ruta mTOR/PI3K/Akt.

En esta solicitud se describen además los procedimientos para tratar o prevenir el cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, o afecciones cardiovasculares y afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de la quinasa, en un ejemplo, la ruta mTOR/PI3K/Akt, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo a un paciente en necesidad del tratamiento o prevención.

También se describen en esta solicitud procedimientos para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo como se describe en esta solicitud. En un ejemplo, la quinasa es mTOR, DNA-PK, PI3K o una combinación de las mismas.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

4.1 DEFINICIONES

Un grupo "alquilo" es un es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada saturada, parcialmente saturada o insaturada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, normalmente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, 1 a 4, o 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -*n*-propilo, -*n*-butilo, -*n*-pentilo y -*n*-hexilo; mientras 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 insaturado incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ y $-CH_2C\equiv C(CH_7CH_3)$, entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o enlazados con puentes que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que, en otras realizaciones, el número de átomos de carbono en el anillo varía desde 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 7. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples o enlazados por puentes, tales como adamantilo y similares. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, como ejemplo ciclohexanona y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (*por ejemplo,* fenilo) o múltiples anillos condensados (*por ejemplo,* naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otras de 6 a 12 o incluso 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La expresión "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos en el anillo en un sistema de anillo heteroaromático, donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen 5 a 6 átomos en el anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso 6 a 10 átomos en las partes de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En determinadas realizaciones, el sistema de anillo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen, pero no están limitados a, grupos tales como los grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirolilo, 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, tianaftalenilo, 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 de uno a cuatro de los átomos de carbono en el anillo están reemplazados, de 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 en el anillo, mientras que otros grupos tienen 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 8 miembros en el anillo. Los heterociclilos también pueden estar unidos a otros grupos en cualquier átomo en el anillo (*es decir,* en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo engloban sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, los grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. La expresión heterociclilo incluye especies de anillos fusionados, incluyendo aquellos que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, por ejemplo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La expresión también incluye sistemas de anillos policíclicos enlazados por puentes que contienen un heteroátomo, tal como, pero no limitado a, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, los grupos aziridinilo, azetidinilo, 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, ditianilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizinilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benztiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilol, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo; por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, o 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden ser monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitarse a, los grupos piridilo o morfolinilo, que son sustituidos en posiciones 2, 3, 4, 5, o 6, o disustituidos con varios sustituyentes tales como los enumerados más adelante.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo se han definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el cicloalquilo, o tanto en

las porciones alquilo como cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, y ciclohexilpropilo. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez.

Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, donde alquilo y arilo se han definido anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el arilo, o tanto en las porciones alquilo como arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, los grupos bencilo y feniletilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo fusionados, tales como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, donde alquilo y heterociclilo se han definido anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterociclilo, o tanto en las porciones alquilo como heterociclilo del grupo. Los grupos heterocililalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, tetrahidrofuran-2-il metilo, 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 ha descrito anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxi.

Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), donde alquilo se ha definido anteriormente.

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), donde alquilo es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "amino" es un radical de la fórmula: $-NH_2$.

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o $-N(alquil)_2$, donde cada alquilo es, de forma independiente, como se ha definido 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 $-C(O)NH_2$, donde cada $R^{\#}$ es, de forma independiente, un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilo, sustituido o no sustituido, como se ha definido en esta solicitud.

Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: $-NHC(O)(R^{\#})$ o $-N(alquil)C(O)(R^{\#})$, donde cada alquilo y $R^{\#}$ son, de forma independiente, como se han definido anteriormente.

Un grupo "alquilsulfonilamino" es un radical de la fórmula: $-NHSO_2(R^{\#})$ o $-N(alquil)SO_2(R^{\#})$, donde cada alquilo y $R^{\#}$ son como se han definido anteriormente.

Un grupo "urea" es un radical de la fórmula: $-N(alquil)C(O)N(R^{\#})_2$, $-N(alquil)C(O)NH(R^{\#})$, $-N(alquil)C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^{\#})_2$, $-NHC(O)NH(R^{\#})$, o $-NH(CO)NHR^{\#}$, donde cada alquilo y $R^{\#}$ son, de forma independiente, como se han definido anteriormente.

En una realización, cuando se dice que los grupos descritos en esta solicitud son "sustituidos", pueden ser sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos y realizaciones ejemplares descritos en esta solicitud, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); 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; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); $B(OH)_2$, O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, 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; heterocicliloxi; y heterociclilalcoxi.

Como se utiliza en esta solicitud, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable que incluye un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuesto de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas obtenidas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas obtenidas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, 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 metansulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen, por lo tanto, sales de hidrocloruro y mesilato. Otros son muy conocidos en la técnica, véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Tal y como se usa en esta solicitud, y a no ser que se indique otra cosa, el término "clatrato" significa un compuesto de heteroarilo, o una sal del mismo, en la forma de un retículo cristalino que contiene espacios (*por ejemplo*, canales) que tienen una molécula huésped (*por ejemplo*, un disolvente o agua) atrapada en ella o un retículo cristalino donde un componente de heteroarilo es una molécula huésped.

Tal y como se usa en esta solicitud, y a no ser que se indique otra cosa, el término "solvato" significa un compuesto heteroarilo, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. En un ejemplo, el solvato es un hidrato.

Tal y como se usa en esta solicitud, y a no ser que se indique otra cosa, el término "hidrato" significa un compuesto de heteroarilo, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

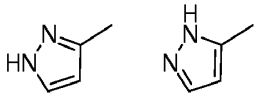
Tal y como se usa en esta invención, y a no ser que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de heteroarilo que puede hidrolizarse, oxidarse, o reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de heteroarilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de heteroarilo que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En determinadas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres carboxilato se forman convenientemente mediante la esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico de la molécula. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando procedimientos muy conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

Tal y como se usa en esta invención y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estererosiómero de un compuesto de heteroarilo que se encuentra sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales carecerá sustancialmente de los otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos de heteroarilo pueden tener centros quirales y pueden producirse como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de los mismos. Todas dichas formas isoméricas se encuentran incluidas en las realizaciones descritas en esta solicitud, incluyendo las mezclas de las mismas. El uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos de heteroarilo, así como el uso de mezclas de esas formas, se encuentra comprendido en las realizaciones descritas en esta solicitud. Por ejemplo, pueden utilizarse mezclas que comprendan cantidades iguales o dispares de los enantiómeros de un compuesto de heteroarilo particular en los procedimientos y las composiciones descritos en esta solicitud. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse de manera asimétrica mediante el uso de técnicas estándar

tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. *Véase, por ejemplo*, Jacques, J., y col., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., y col., 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 pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

También cabe señalar que los compuestos de heteroarilo pueden incluir isómeros E y Z o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos de heteroarilo se aíslan como el isómero cis o trans. En otras realizaciones, los compuestos de heteroarilo son una mezcla de isómeros cis y trans.

"Tautómeros" se refiere a las formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden diferir dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o se encuentra en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isoméricas, que se refieren como tautómeros de los demás:



Como comprenderá fácilmente el experto en la materia, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomerismo y todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) se describen en esta solicitud.

También debería indicarse que los compuestos de heteroarilo pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), o carbono-14 (^{14}C), o pueden enriquecerse isotópicamente, tales como con deuterio (^{2}H), carbono-13 (^{13}C), o nitrógeno-15 (^{15}N). Tal y como se usa en esta invención, un "isotopólogo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al 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 dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayos de unión y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de heteroarilo son como se describen en esta solicitud, ya sean radiactivos o no. En algunos ejemplos, se proporcionan isotopólogos de los compuestos de heteroarilo, por ejemplo, los isotopólogos son compuestos de heteroarilo enriquecidos con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

"Tratar", como se usa en esta solicitud, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentización, o detención de la progresión o empeoramiento adicionales de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

La expresión "cantidad efectiva" en relación con un compuesto de heteroarilo significa una cantidad capaz de aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicionales de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno como se describe en esta solicitud, tal como cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, o afecciones cardiovasculares, y condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de la quinasa, por ejemplo, la ruta mTOR/PI3K/Akt. En un ejemplo, una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo es una cantidad que inhibe una quinasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En un ejemplo, la quinasa es mTOR, DNA-PK, PI3K o una combinación de las mismas. En algún ejemplo, la cantidad efectiva del compuesto de heteroarilo inhibe la quinasa en una célula en un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 99 %, en comparación con la actividad de la quinasa en una célula no tratada. La cantidad efectiva del compuesto de heteroarilo, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede encontrarse en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un paciente en una dosificación unitaria

tanto para administración oral como parenteral. Como resultará evidente para los expertos en la materia, es de esperar que la cantidad efectiva del compuesto de heteroarilo descrita en esta solicitud pueda variar dependiendo de la indicación que se esté tratando, por ejemplo, la cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo probablemente sería diferente para tratar a los pacientes que padecen, o con riesgo de, afecciones inflamatorias en relación con la cantidad efectiva del compuesto de heteroarilo para tratar a pacientes que padecen, o con riesgo de un trastorno diferente, por ejemplo, cáncer o un trastorno metabólico.

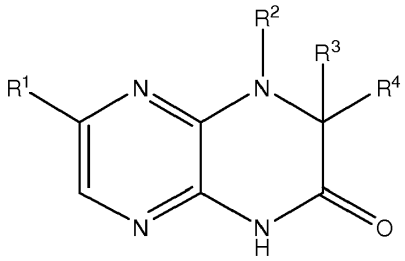
El término "paciente" incluye un animal, que incluye, pero no se limita a, un animal tal como una vaca, un mono, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o una cobaya, en una realización, un mamífero, en otro ejemplo un humano.

El término "cáncer" se refiere a cualquiera de las diversas neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células que pueden invadir el tejido circundante y metastatizar a nuevos sitios del cuerpo. Tanto los tumores benignos como los malignos se clasifican según el tipo de tejido en el que se encuentran. Por ejemplo, los fibromas son neoplasias de tejido conectivo fibroso, y los melanomas son crecimientos anormales de células pigmentarias (melanina). Los tumores malignos que se originan en el tejido epitelial, por ejemplo, en la piel, los bronquios y el estómago, se denominan carcinomas. Las neoplasias malignas del tejido glandular epitelial, como las que se encuentran en la mama, la próstata y el colon, se conocen como adenocarcinomas. Los crecimientos malignos de tejido conectivo, por ejemplo, músculo, cartílago, tejido linfático y hueso, se denominan sarcomas. Los linfomas y las leucemias son neoplasias malignas que surgen entre los glóbulos blancos. A través del proceso de metástasis, la migración de células tumorales a otras áreas del cuerpo establece neoplasias en áreas alejadas del sitio de aparición inicial. Los tejidos óseos son uno de los sitios predilectos de metástasis de tumores malignos, que se producen en aproximadamente el 30 % de todos los casos de cáncer. Entre los tumores malignos, se sabe particularmente que los cánceres de pulmón, mama, próstata o similares es probable que metastaticen al hueso.

En el contexto de la neoplasia, el cáncer, el crecimiento tumoral o el crecimiento de células tumorales, la inhibición puede evaluarse mediante la aparición tardía de tumores primarios o secundarios, el desarrollo ralentizado de tumores primarios o secundarios, la disminución de la aparición de tumores primarios o secundarios, la ralentización o disminución de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, la detención del crecimiento del tumor y la regresión de tumores, entre otros. En el extremo, a la inhibición completa se hace referencia en esta invención como prevención o quimioprevención. En este contexto, el término "prevención" incluye prevenir totalmente la aparición de neoplasia clínicamente evidente o prevenir la aparición de una etapa preclínicamente evidente de neoplasia en individuos en riesgo. También se pretende que esté englobada por esta definición la prevención de la transformación en células malignas o parar o revertir la progresión de células premalignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de las personas con riesgo de desarrollar la neoplasia.

4.2 <u>COMPUESTOS DE HETEROARILO</u>

En esta solicitud se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):

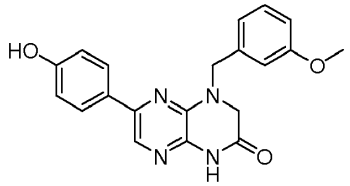


(I)

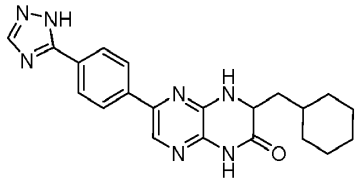
y sales, clatratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R^1 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;
R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o R^3 y R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;
o R^2 y uno de R^3 y R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;
si el compuesto no son los compuestos representados a continuación, a saber:

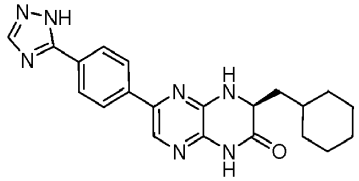


6-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



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

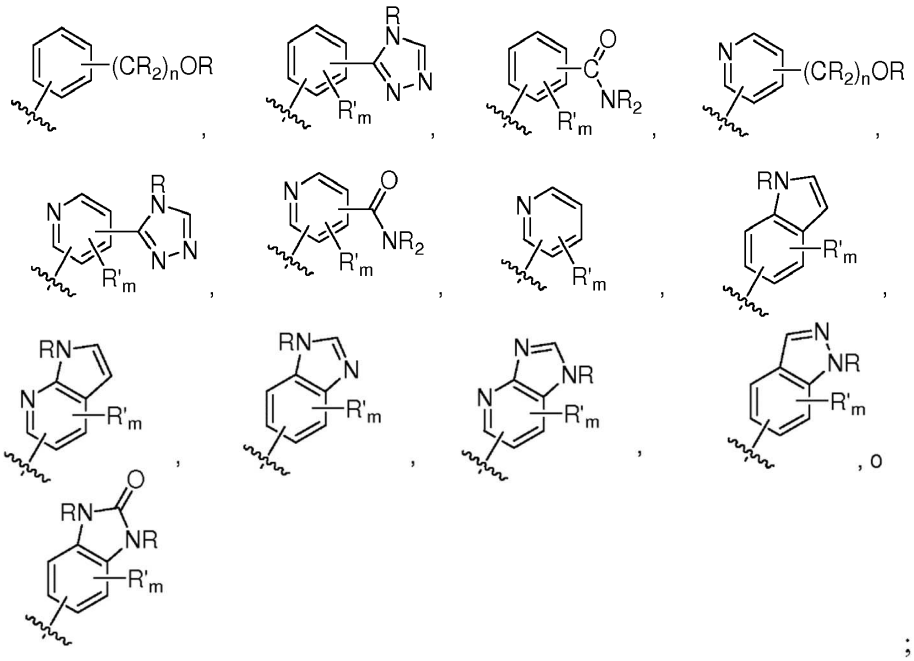
o,



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

En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En un ejemplo, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente. En algunos ejemplos, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o no), halógeno (por ejemplo, flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo) e hidroxi. En otros ejemplos, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y $-NR_2$, donde cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $-NR_2$, donde cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

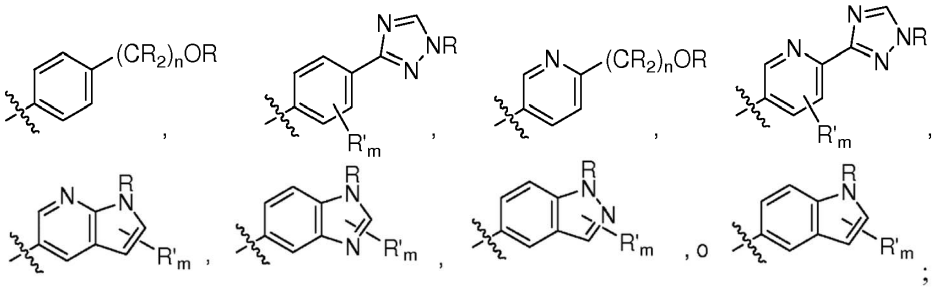
En algunos ejemplos de compuestos de la fórmula (I), R^1 es



;

donde R es en cada ocurrencia independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada ocurrencia independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la materia comprenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos fusionados. Los expertos en la materia comprenderán también que enlace de conexión R^1 (indicado mediante la línea ondulante bisectriz) puede estar unido a cualquiera de los átomos en cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos fusionados.

En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R^1 es

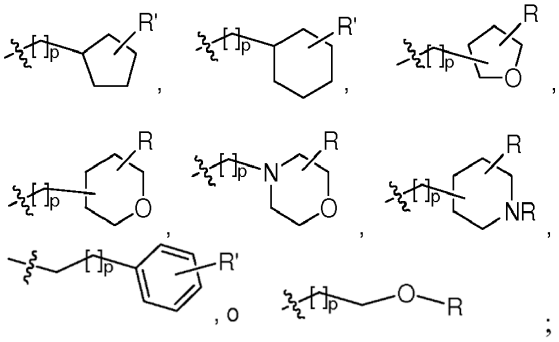


;

donde R es en cada ocurrencia independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; R' es en cada ocurrencia independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3.

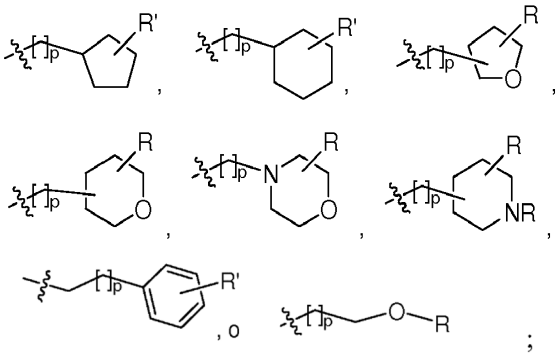
En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-heterociclilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alquil-arilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, o alquil-cicloalquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^2 es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentil, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquil C_{1-4})-fenilo, (alquil C_{1-4})-ciclopropilo, (alquil C_{1-4})-ciclobutilo, (alquil C_{1-4})-ciclopentilo, (alquil C_{1-4})-ciclohexilo, (alquil C_{1-4})-pirrolidilo, (alquil C_{1-4})-piperidilo, (alquil C_{1-4})-piperazinilo, (alquil C_{1-4})-morfolinilo, (alquil C_{1-4})-tetrahidrofuranilo, o (alquil C_{1-4})-tetrahidropiranilo, cada uno sustituido opcionalmente.

En otros ejemplos, R^2 es H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})(OR),



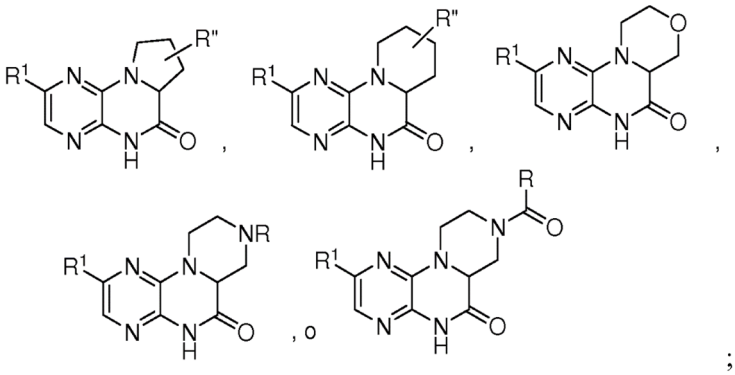
donde R es en cada ocurrencia independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada ocurrencia independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

En algunos de tales ejemplos, R^2 es H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})(OR),



donde R es en cada ocurrencia independientemente H, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; R' es en cada ocurrencia independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; y p es 0-1.

En algunos otros ejemplos de compuestos de fórmula (I), R^2 y uno de R^3 y R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunos ejemplos, el compuesto de fórmula (I) es



donde R es en cada ocurrencia independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; R" es H, OR, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; y R^1 es como se define en esta solicitud.

En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R^3 y R^4 son ambos H. En otros, uno de R^3 y R^4 es H y el otro es distinto de H. En otros, uno de R^3 y R^4 es alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y el otro es H. En todavía otros, tanto R^3 como R^4 son alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

En algunos de tales ejemplos descritos anteriormente, R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente. En algunos ejemplos, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo e hidroxi. En otros, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR, y $-NR_2$, donde cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. En otros, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $-NR_2$, donde R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En ciertos ejemplos, los compuestos de fórmula (I) tienen un grupo R^1 expuesto en esta solicitud y un grupo R^2 expuesto en esta solicitud.

En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), el compuesto a una concentración de 10 µM inhibe mTOR, DNA-PK, o PI3K o una combinación de las mismas, en al menos aproximadamente un 50 %. Puede mostrarse que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de las quinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo adecuado, tal como los descritos en los Ejemplos en esta solicitud.

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

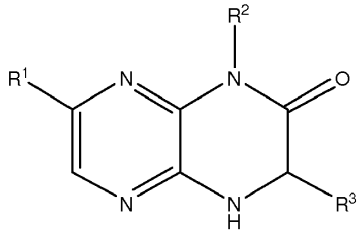
6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*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;
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;
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;
6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3 -il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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;
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;
5-(8-(2-metoxietil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzonitrilo;
5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
6-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(1H-indazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-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;
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;
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;
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;
3,3-dimetil-6-(4-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-ona;
6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-espiro[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;
4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
(R)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(1H-indazol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
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;
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;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
9-[6-(1-hidroxi-isopropil)-3-piridil]-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(2-amino-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
6-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-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-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; 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.

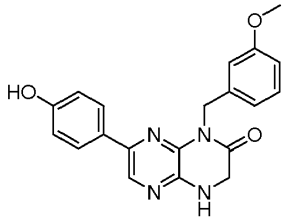
En esta solicitud se describen además compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

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

R^1 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;
R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;
R^3 es H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido;
si el compuesto de fórmula (II) no es 7-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, representado a continuación:

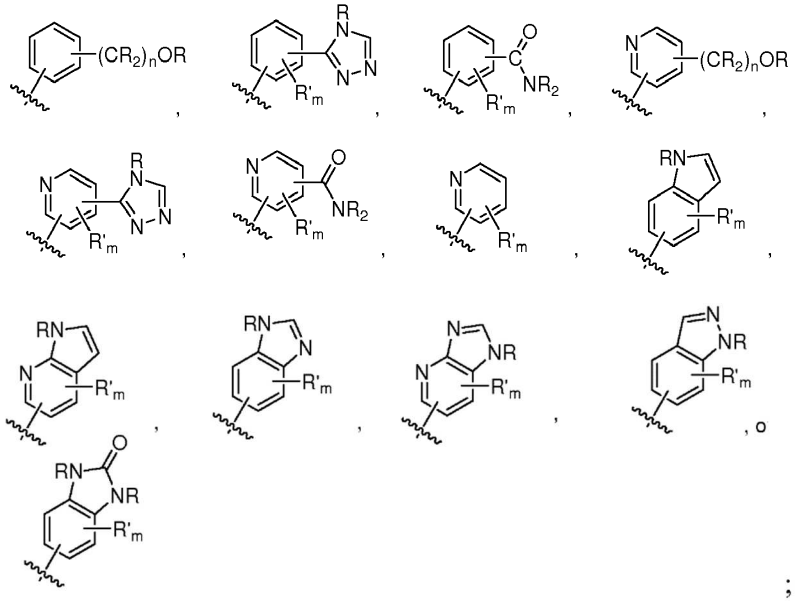


.

En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (II), R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-

imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente. En algunos ejemplos, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), aminocarbonilo, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, hidroxialquilo e hidroxi. En otros ejemplos, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), -OR, y $-NR_2$, donde cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $-NR_2$, donde R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

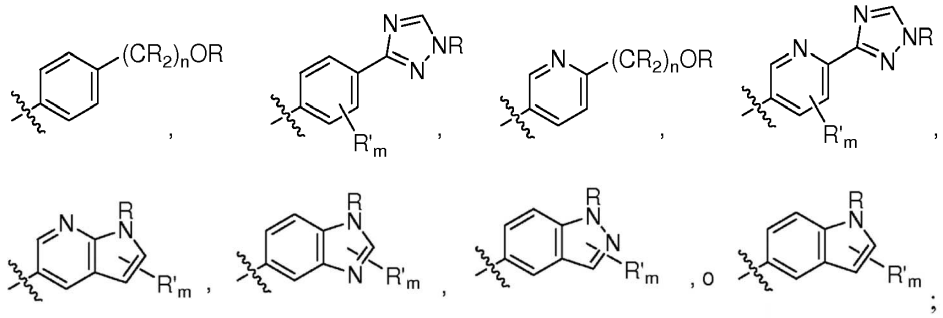
En algunos ejemplos, R^1 es



;

donde R es en cada ocurrencia independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada ocurrencia independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la materia comprenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos fusionados.

En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (II), R^1 es



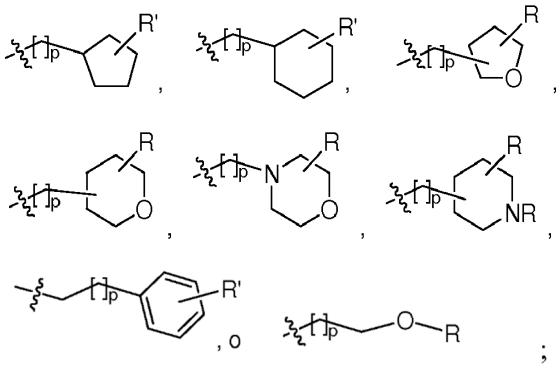
;

donde R es en cada ocurrencia independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; R' es en cada

ocurrencia independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3.

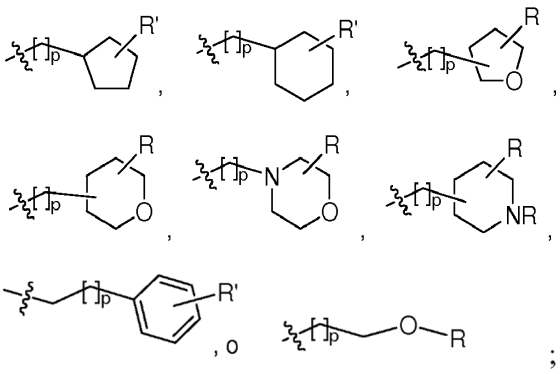
En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (II), R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-heterociclilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alquil-arilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, o alquil-cicloalquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^2 es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentil, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquil C_{1-4})-fenilo, (alquil C_{1-4})-ciclopropilo, (alquil C_{1-4})-ciclobutilo, (alquil C_{1-4})-ciclopentilo, (alquil C_{1-4})-ciclohexilo, (alquil C_{1-4})-pirrolidilo, (alquil C_{1-4})-piperidilo, (alquil C_{1-4})-piperazinilo, (alquil C_{1-4})-morfolinilo, (alquil C_{1-4})-tetrahidrofuranilo, o (alquil C_{1-4})-tetrahidropiranilo, cada uno sustituido opcionalmente.

En otros ejemplos, R^2 es H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})(OR),



donde R es en cada ocurrencia independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada ocurrencia independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

En otros ejemplos de compuestos de fórmula (II), R^2 es H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})(OR),



donde R es en cada ocurrencia independientemente H, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; R' es en cada ocurrencia independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; y p es 0-1.

En otros ejemplos de compuestos de fórmula (II), R^3 es H.

En algunos de tales ejemplos descritos en esta solicitud, R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 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 sustituido opcionalmente. En algunos ejemplos, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, aminocarbonilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo e hidroxi. En otros, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8}, heterociclilo

sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y $-NR_2$, donde cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. En otros, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $-NR_2$, donde R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En ciertos ejemplos, los compuestos de fórmula (II) tienen un grupo R^1 expuesto en esta solicitud y un grupo R^2 expuesto en esta solicitud.

En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (II), el compuesto a una concentración de 10 µM inhibe mTOR, DNA-PK, o PI3K o una combinación de las mismas en al menos aproximadamente un 50 %. Puede mostrarse que los compuestos de fórmula (II) son inhibidores de las quinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo adecuado, tales como los descritos en los Ejemplos en esta solicitud.

En algunos ejemplos de 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;
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;
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;
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;
7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-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;
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;
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;
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;
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(1 H)-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(1 H)-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;

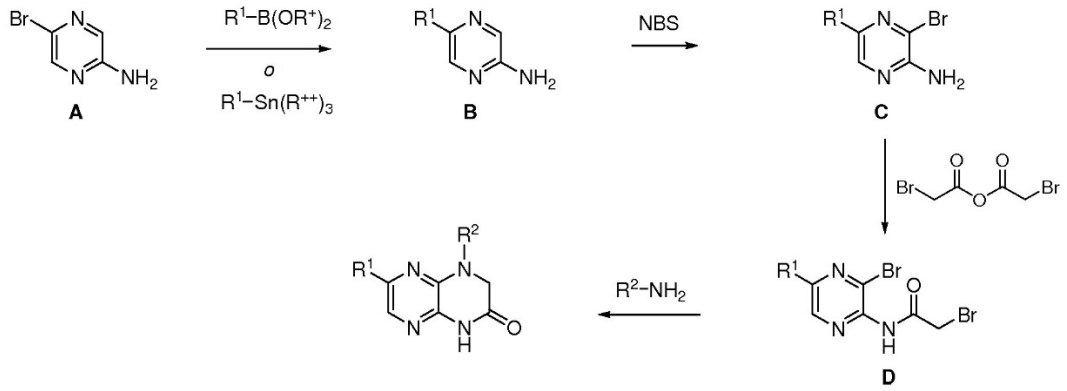
7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(pirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-7-(1H-pirrolo[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;
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-hidroxipropan-2-il)-5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5 ,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina;
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;
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;
3-((7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxipropan-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;
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;
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;
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;
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-hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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-bencil-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;
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-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-(ciclopentilmetil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(S)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(R)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(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;
(R)-7-(6-(2-hidroxipropan-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-hidroxipropan-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;
7-(6-(2-hidroxipropan-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-hidroxipropan-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;
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-hidroxipropan-2-il)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; o
1-(2-hidroxietil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

Los compuestos de heteroarilo representativos de fórmula (I) y (II) se exponen en la Tabla 1.

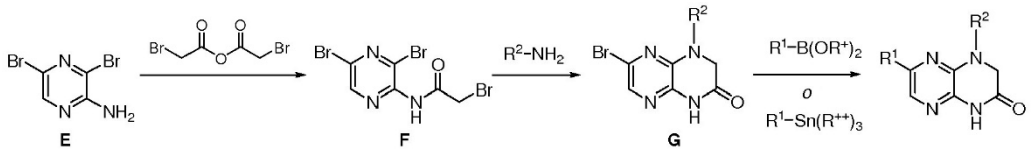
4.3 <u>PROCEDIMIENTOS DE ELABORACIÓN DE COMPUESTOS DE HETEROARILO</u>

Los compuestos de heteroarilo se pueden elaborar por un experto en la materia usando síntesis orgánicas convencionales y materiales disponibles comercialmente. A modo de ejemplo y no de limitación, un compuesto de heteroarilo puede prepararse como se describe en los Esquemas 1-9 mostrados a continuación, así como en los ejemplos expuestos en la Sección 5.1. Cabe señalar que un experto en la materia puede modificar los procedimientos expuestos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar al producto deseado.



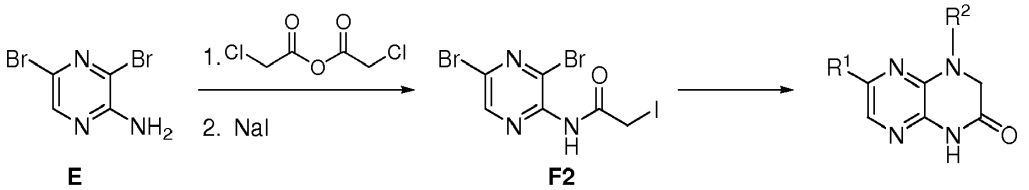
Esquema 1

La síntesis de compuestos de fórmula (I) se muestra en el Esquema 1. A partir de 5-bromopirazin-2-amina **A,** el grupo R^1 se puede introducir utilizando el ácido borónico o 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 de Suzuki, o alternativamente con el estannano adecuado (R^{++} es alquilo C_{1-4}), catalizador de paladio (tal como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano o paladio $(dba)_2$/tri-*o*-tolilfosfina) y disolvente (tal como dimetilformamida con o sin la adición de una base tal como trietilamina) usando la metodología de acoplamiento de Stille. Las condiciones de reacción típicas y reactivos para reacciones de Suzuki y de Stille pueden encontrarse en esta solicitud (véanse también Rossi, y col, Synthesis 15:2419-2440 (2004), Buchwald y col. Accounts of Chemical Research, 41: 1461-1473 (2008), Fu. Accounts of Chemical Research, 41: 1555-1564 (2008), y Echavarren y col. Angew. Chem. Int. Ed., 43: 4704-4734 (2004) y antecedentes en el mismo). La amino pirazina R^1 resultante, **B** puede ser bromado usando NBS u otras condiciones de bromación estándar para proporcionar el intermediario bromado **C**, que después se hace reaccionar con anhídrido 2-bromoacético para dar el intermediario acilado **D**. El sustituyente R^2 se introduce a través de adición de amina a **D** y el cierre del anillo posterior, en presencia de una base de amina (tal como, por ejemplo, trietilamina) y calentamiento en un disolvente apropiado (tal como acetonitrilo) para dar los productos deseados.



Esquema 2

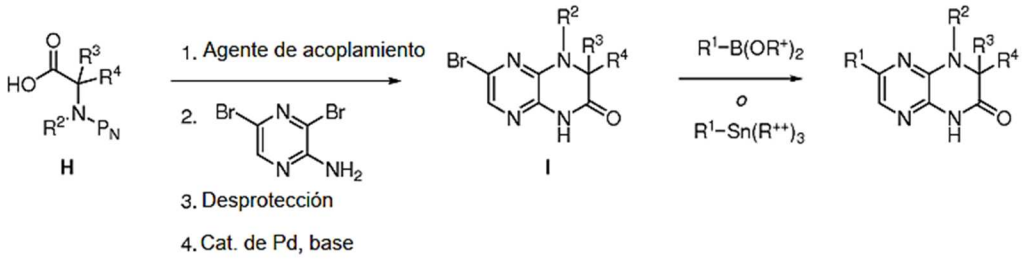
Alternativamente, como se muestra en el Esquema 2, 3,5-dibromopirazin-2-amina E, se trata con anhídrido 2-bromoacático como anteriormente para proporcionar el intermediario **F.**Como se ha descrito anteriormente, el sustituyente R^2 se introduce a través de adición de amina a **F** y el cierre del anillo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



Esquema 3

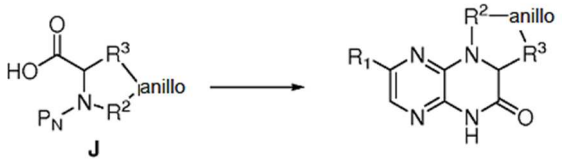
En otra estrategia (Esquema 3), 3,5-dibromopirazin-2-amina **E,** se trata con anhídrido 2-cloroacético seguido de yoduro

de sodio para proporcionar el intermediario de yodo **F2.EI** intermediario **F2** se convierte en los productos deseados siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 2 para F.



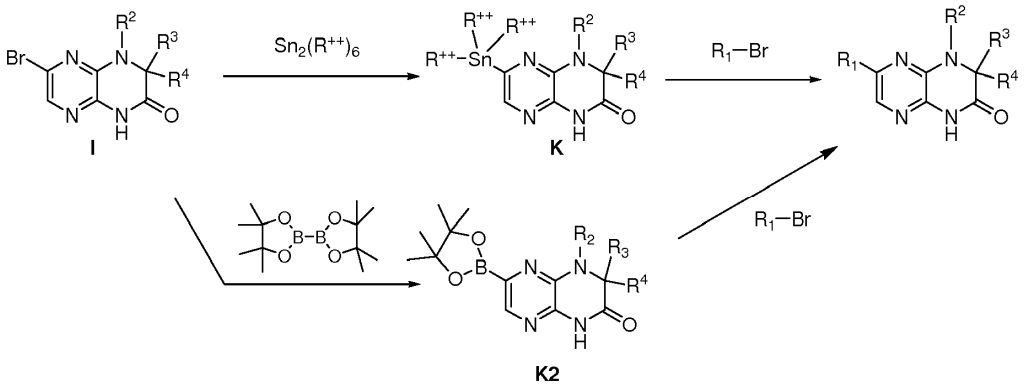
Esquema 4

Para proporcionar análogos con sustitución alfa con respecto al carbonilo (Esquema 4), el aminoácido protegido con aminos apropiadamente sustituido **H** (P_N es un grupo protector amino, tal como Boc), se hace reaccionar con 3,5-dibromopirazin-2-amina en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol. Condiciones de desprotección (por ejemplo, cuando P_N es Boc, la desprotección se consigue mediante, por ejemplo, el tratamiento con TFA o HCl), seguido de cierre del anillo catalizado con paladio (utilizando, por ejemplo, bicarbonato de sodio, paladio (II) acetato y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) para dar el intermediario **I.** Al igual que antes, el grupo R^1 puede introducirse utilizando el ácido borónico o el éster de borato apropiado, el catalizador de paladio, el disolvente y la base a través de un acoplamiento de Suzuki, o alternativamente con el estannano apropiado, el catalizador de paladio y el disolvente utilizando la metodología de acoplamiento de Stille (descrita anteriormente) para dar los productos deseados. Este procedimiento también se puede utilizar para dar los análogos donde R^2 es hidrógeno. Adicionalmente, esta ruta se puede usar para dar compuestos donde R^3 y R^4, junto con el átomo al que están ambos unidos, forman un anillo espiro-cíclico, a través del uso de aminoácidos de partida apropiados.



Esquema 5

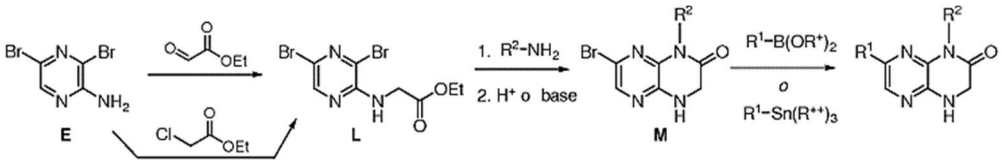
Análogos donde R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (véase el Esquema 5) se pueden obtener de manera similar a la química mostrada en el Esquema 4, comenzando con el aminoácido cíclico apropiado **J**.



Esquema 6

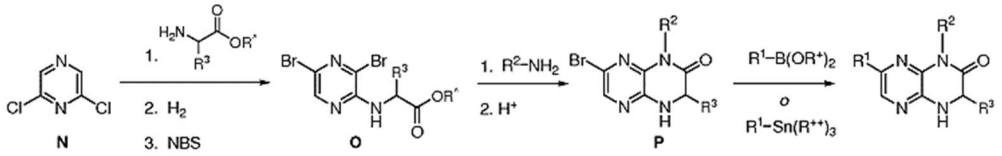
Para obtener los productos deseados, la reactividad de los socios de acoplamiento puede ser revertida. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 6, el intermediario **I** se puede convertir en el correspondiente estannano **K,** a través de la reacción con, por ejemplo, hexametildiestaño (R^{++} es metilo) en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio) y el grupo R^1 puede introducirse usando el halógeno apropiado (tal como bromuro), y

el disolvente utilizando la metodología de acoplamiento de Stille como se ha descrito anteriormente para dar los productos deseados. Alternativamente, el intermediario **I** puede ser convertido en el éster de boronato correspondiente **K2,** por reacción con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador de paladio (tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano) y una base (tal como acetato de potasio) en un disolvente tal como dioxano. El grupo R^1 puede introducirse usando el halógeno apropiado (tal como bromuro), catalizador de paladio y disolvente utilizando la metodología de acoplamiento de Suzuki como se ha descrito anteriormente, para dar los productos deseados.



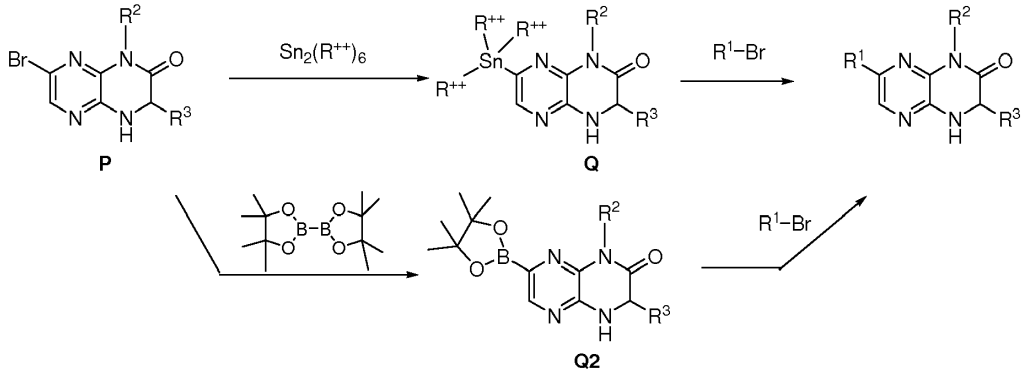
Esquema 7

Los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 7. La aminación reductora de 3,5-dibromopirazin-2-amina **E** con etil 2-oxoacetato (en presencia de, por ejemplo, borohidruro de sodio como agente reductor) da el intermediario **L.**Alternativamente, 3,5-dibromopirazin-2-amina **E** puede ser convertido en el intermediario L por reacción con etil 2-cloroacetato en condiciones básicas (usando, por ejemplo, Cs_2CO_3). El sustituyente R^2 se introduce mediante la adición de amina a **L,** en presencia de una base de amina, tal como diisopropiletilamina, y calentamiento en un disolvente apropiado (tal como DMSO) y el cierre del anillo catalizado con ácido posterior (utilizando, por ejemplo, ácido acético) para dar el intermediario **M.**.Alternativamente, el cierre del anillo del producto de adición de amina **L** puede proceder bajo condiciones catalizadas básicas, tales como el tratamiento con t-butóxido de potasio en un disolvente apropiado. Al igual que antes, el grupo R^1 puede introducirse utilizando el ácido borónico o el éster de borato apropiado, el catalizador de paladio, el disolvente y la base a través de un acoplamiento de Suzuki, o alternativamente con el estannano apropiado, el catalizador de paladio y el disolvente utilizando la metodología de acoplamiento de Stille (descrita anteriormente) para dar los productos deseados.



Esquema 8

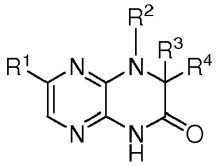
Una estrategia alternativa (Esquema 8) comienza con la reacción de 2,6-dicloropirazina **N** con el éster de amino apropiado ($R^{\wedge}$ es alquilo C_{1-3}), seguido de deshalogenación reductora con hidrógeno y un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio, una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como etanol, y bromación posterior por reacción con un agente de bromación tal como NBS para proporcionar el intermediario **O**. Al igual que antes, el sustituyente R^2 se introduce a través de adición de amina a **O** y el cierre del anillo catalizado con ácido posterior para dar el intermediario **P.** El grupo R^1 puede introducirse utilizando el ácido borónico o el éster de borato apropiado, el catalizador de paladio, el disolvente y la base a través de un acoplamiento de Suzuki, o alternativamente con el estannano apropiado, el catalizador de paladio y el disolvente utilizando la metodología de acoplamiento de Stille para dar los productos deseados (descrita anteriormente). Esta ruta también permite la síntesis de análogos con sustitución R^3 alfa con respecto al grupo carbonilo.



Esquema 9

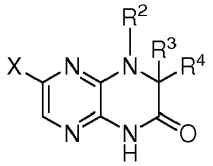
Al igual que antes, para obtener los productos deseados, la reactividad de los socios de acoplamiento puede ser revertida (Esquema 9). Por ejemplo, el intermediario **P** puede convertirse en el correspondiente estannano **Q**, y el grupo R^1 puede introducirse utilizando el halógeno, el catalizador de paladio y el disolvente apropiados, utilizando la metodología de acoplamiento de Stille como se ha descrito anteriormente para dar los productos deseados. Alternativamente, el intermediario **P** puede convertirse en el éster de boronato correspondiente **Q2**, y el grupo R^1 puede introducirse utilizando el halógeno, el catalizador de paladio y el disolvente apropiados, utilizando la metodología de acoplamiento de Suzuki como se ha descrito anteriormente para dar los productos deseados.

En esta solicitud se describen procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (I),



(I)

comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula (III)



(III)

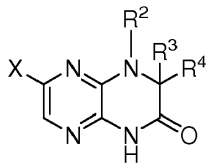
con R^1-Y en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, donde dicha puesta en contacto se produce en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en esta solicitud, y

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), entonces X es $B(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$;
donde cada R^+ es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o cada R^+, junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forman un boronato cíclico; y R^{++} es un alquilo C_{1-4}.

Normalmente, el disolvente es dimetilformamida, isopropanol, dioxano, tolueno, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de isopropilo, dimetilsulfóxido, acetona, metanol, éter t-butil metílico o una combinación de los mismos, 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), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) o paladio (II) acetato/4,5-bis(difenilfosfino)-

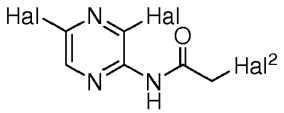
9,9-dimetilxanteno. En algunos ejemplos, cuando X o Y es un halógeno, el halógeno es Br. En algunos ejemplos, cuando X o Y es $B(OR^{+})_2$, la puesta en contacto se produce en presencia de una base tal como carbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, o hidróxido de sodio. En algunos de tales ejemplos, $B(OR^{+})_2$ es $B(OH)_2$ o $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$. En otros ejemplos, cuando X o Y es $Sn(R^{++})_3$, la puesta en contacto se produce opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de sodio, diisopropiletilamina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, o hidróxido de sodio. En algunos de tales ejemplos, R^{++} es metilo o n-butilo.

También se describen procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (III),



(III)

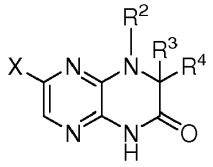
comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

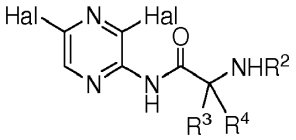
con R^2-NH_2 en un disolvente, tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, donde dicho contacto se produce en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (III), donde R^2 es como se define en esta solicitud, R^3 y R^4 son H, X es un halógeno tal como Br, Hal es un halógeno tal como Br, y Hal^2 es Br o I.

También se describen procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (III),



(III)

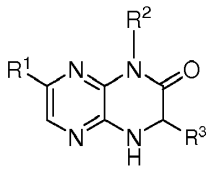
comprendiendo el procedimiento la ciclación de un compuesto de fórmula (V)



(V)

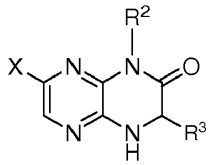
en un disolvente, tal como acetonitrilo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio(II), un ligando, tal como 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y una base, tal como bicarbonato de sodio, donde dicha ciclación se produce en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (III), donde R^2 es como se define en esta solicitud, R^3 y R^4 son como se describe en esta solicitud, X es un halógeno tal como Br, y Hal es un halógeno tal como Br.

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



(II)

comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula (VI)



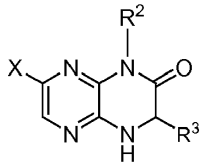
(VI)

con R^1-Y en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, donde dicha puesta en contacto se produce en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), donde R^1, R^2, y R^3 son como se definen en esta solicitud, 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), entonces X es $B(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$;
donde cada R^+ es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, 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 C_{1-3}.

Normalmente, el disolvente es dimetilformamida, isopropanol, dioxano, tolueno, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de isopropilo, dimetilsulfóxido, acetona, metanol, éter t-butil metílico o una combinación de los mismos, 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), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) o paladio (II) acetato/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 $B(OR^+)_2$, la puesta en contacto se produce en presencia de una base tal como carbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, o hidróxido de sodio. En algunos de tales ejemplos, $B(OR^+)_2$ es $B(OH)_2$ o $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$. En otros ejemplos, cuando X o Y es $Sn(R^{++})_3$, la puesta en contacto se produce opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de sodio, diisopropiletilamina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, o hidróxido de sodio. En algunos de tales ejemplos, R^{++} es metilo o n-butilo.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



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

X es Br, o $Sn(CH_3)_3$;
R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido; y
R^3 es H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido,

En una realización, X es Br.

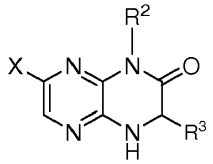
En una realización, R^2 es cicloalquilo sustituido.

En una realización, dicho cicloalquilo sustituido es ciclohexilo sustituido.

En una realización, dicho ciclohexilo sustituido es ciclohexilo sustituido con alcoxi.

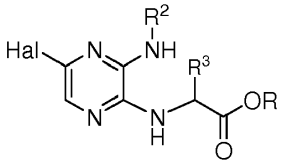
En una realización, dicho ciclohexilo sustituido con alcoxi es ciclohexilo sustituido con metoxi.

También se describen procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (VI),



(VI)

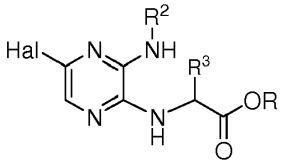
comprendiendo el procedimiento ciclar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

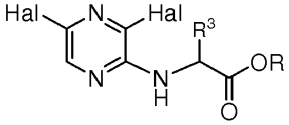
en presencia de una base, tal como butóxido de potasio, o un ácido, tal como ácido acético, TFA, HCl, o ácido fosfórico, donde dicha ciclación se produce en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (VI), donde R^2 y R^3 son como se definen en esta solicitud, Hal es un halógeno tal como Br, y R es H o alquilo C_{1-4}. Normalmente, la ciclación se realiza en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol o agua.

También se describen procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (VII),



(VII)

comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

con R^2-NH_2 en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, donde dicha puesta en contacto se produce en condiciones adecuadas para

proporcionar un compuesto de fórmula (VII), donde R^2 y R^3 son como se definen en esta solicitud, y Hal es un halógeno tal como Br.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de heteroarilo pueden formarse mediante técnicas convencionales y conocidas, tales como mediante la reacción de un compuesto de heteroarilo con un ácido adecuado como se ha descrito anteriormente. Tales sales se forman normalmente con altos rendimientos 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 puede disolverse en un disolvente orgánico apropiado, o disolvente orgánico acuoso, tal como un alcanol, una cetona o un éster. Por otra parte, si el compuesto de heteroarilo se desea en forma de base libre, puede aislarse de una etapa básica de lavado final, según técnicas conocidas. Por ejemplo, una técnica típica para preparar sal de clorhidrato es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar la solución a fondo, como en tamices moleculares, antes de burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de ella.

4.4 PROCEDIMIENTOS DE USO

Los compuestos de heteroarilo descritos en esta solicitud tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar o prevenir la enfermedad en animales o seres humanos. Además, los compuestos de heteroarilo descritos en esta solicitud son activos contra quinasas (*por ejemplo*, proteínas quinasas), incluyendo los implicados en el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad y afecciones cardiovasculares. Sin quedar limitados por la teoría, se pensaba que los compuestos de heteroarilo son efectivos para tratar y prevenir dichas enfermedades y afecciones, debido a su capacidad para modular (*por ejemplo*, inhibir) quinasas que participan en la etiología de estas enfermedades y afecciones. En consecuencia, en esta solicitud se describen muchos usos de los compuestos de heteroarilo, incluyendo el tratamiento o prevención de aquellas enfermedades expuestas a continuación. Los procedimientos descritos en esta solicitud comprenden la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de heteroarilo a un paciente en necesidad de los mismos. En algunos ejemplos, los procedimientos comprenden adicionalmente la administración de un segundo agente activo como se describe en esta solicitud.

Las afecciones inmunológicas representativas cuyos compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Graves, encefalomielitis, diabetes tipo II, dermatomiositis, y rechazo al trasplante (por ejemplo, en el tratamiento de receptores de, por ejemplo, trasplantes de pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea; o enfermedad injerto contra huésped, tal como tras el trasplante de médula ósea).

Las afecciones inflamatorias representativas cuyos compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, asma y rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, y obesidad.

Las enfermedades cardiovasculares representativas cuyos compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, restenosis, síndrome de Wolf-Parkinson-White, apoplejía, infarto de miocardio o daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

Las enfermedades neurodegenerativas representativas cuyos compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencias causadas por mutaciones tau, ataxia espinocerebelosa tipo 3, enfermedad de la motoneurona causada por mutaciones de SOD1, lipofuscinosis neuronal ceroidea/enfermedad de Batten (neurodegeneración pediátrica) y encefalitis asociada a VIH.

Las enfermedades relacionadas con la edad representativas cuyos compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer, obesidad, diabetes mellitus tipo II, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares y degeneración neuronal.

En otro ejemplo, en esta solicitud se describen procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En un ejemplo particular, en esta solicitud se describen procedimientos de tratamiento o prevención de la esclerodermia, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis quística, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.

Los cánceres representativos cuyos compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se

limitan a, cánceres de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas y cerebro o sistema nervioso central. Los compuestos de heteroarilo también son útiles para tratar o prevenir tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

Los cánceres particulares dentro del alcance de los procedimientos descritos en esta solicitud incluyen los asociados con las rutas que implican quinasas mTOR, PI3K, o Akt y mutantes o isoformas de las mismas. Otros cánceres dentro del alcance de los procedimientos descritos en esta solicitud incluyen los asociados con las rutas de las siguientes quinasas: quinasas PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, KDR, GSK3α, GSK3β, ATM, ATX, ATR, cFMS, y/o DNA-PK y mutantes o isoformas de las mismas. En algunos ejemplos, los cánceres asociados con las rutas de mTOR/PI3K/Akt incluyen tumores sólidos y de transmisión sanguínea, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; y cáncer de mama, pulmón, endometrio, ovario, gástrico, cervical y próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; y sarcomas.

En un ejemplo particular, en esta solicitud se describen procedimientos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la activación de la señalización de mTOR, incluyendo, pero no limitado a, síndromes tumorales resultantes directa o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina suprimido en el cromosoma 10), TSC1 (esclerosis tuberosa 1), TSC2 (esclerosis tuberosa 2), NF1 (neurofibromina 1), AMPK (proteína quinasa dependiente de AMP STK11, serina/treonina quinasa 11), LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina-1). Sin quedar limitados por la teoría, se piensa que los defectos genéticos asociados con estas proteínas resultan en la hiperactivación de la ruta de mTOR/PI3K/Akt. Algunas enfermedades particulares que son tratables o prevenibles mediante la inhibición de la ruta de mTOR/PI3K/Akt incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome similar a 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.

En un ejemplo particular, en esta solicitud se describen procedimientos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la señalización de mTOR, PI3K, Akt, y/o DNA-PK. Las enfermedades particulares que son tratables o prevenibles mediante la inhibición de la señalización de mTOR, PI3K, Akt y/o DNA-PK, incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome del intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; aterosclerosis; restenosis después de la angioplastia; hipertrofia del ventrículo izquierdo; infarto de miocardio; apoplejía; daños isquémicos del corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplantes de órganos agudo o crónico; preservación del órgano para el trasplante; fallo orgánico o pérdida de extremidad (*por ejemplo*, incluyendo, pero no limitado a, el que resulta de daño por isquemia-reperfusión, traumatismo, daño corporal grave, accidente de coche, daño por aplastamiento o fracaso de trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque por endotoxina; fallo multiorgánico; psoriasis; quemadura por exposición al fuego, productos químicos o radiación; eccema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas con cirugía o daño traumático (*por ejemplo*, accidente de vehículo, herida por disparo o aplastamiento de extremidades); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas (incluyendo retinitis pigmentosa), tumores sólidos y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cuello uterino, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o uterino.

También se describen en esta solicitud procedimientos para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo como se describe en esta solicitud. En un ejemplo, la quinasa es mTOR, DNA-PK, PI3K o una combinación de las mismas. En algunos ejemplos, la célula está en un paciente.

En esta solicitud también se describen procedimientos de tratamiento o prevención de una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta de la quinasa, por ejemplo, la ruta de mTOR/PI3K/Akt y/o DNA-PK, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo como se describe en esta solicitud. En algunos ejemplos, las afecciones tratables o prevenibles por la inhibición de la ruta de mTOR/ PI3K/Akt incluyen tumores sólidos y transportados por la sangre, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma

de células del manto, linfoma de células B grandes difuso, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrial, de ovario, gástrico, de cuello uterino y de próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; sarcomas; síndromes tumorales que resultan directamente o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina suprimido en el cromosoma 10), TSC1 (esclerosis tuberosa 1), TSC2 (esclerosis tuberosa 2), NF1 (neurofibromina 1), AMPK (proteína quinasa dependiente de AMP STK11, serina/treonina quinasa 11), y LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina-1); enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome similar a 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 del riñón poliquístico; artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome del intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; aterosclerosis; restenosis después de angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto de miocardio; apoplejía; daños isquémicos del corazón, pulmón, intestino, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplantes de órganos agudo o crónico; preservación del órgano para trasplante; fallo orgánico o pérdida de extremidad (*por ejemplo*, incluyendo, pero no limitado a, el que resulta de daño por isquemia-reperfusión, traumatismo, daño corporal grave, accidente de coche, daño por aplastamiento o fracaso de trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque por endotoxina; fallo multiorgánico; psoriasis; quemadura por exposición al fuego, productos químicos o radiación; eccema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas con cirugía o daño traumático (*por ejemplo*, accidente de vehículo, herida por disparo o aplastamiento de extremidades); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas, incluyendo retinitis pigmentosa, tumores sólidos y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cuello uterino, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o uterino.

Más concretamente, los cánceres y los trastornos relacionados que pueden tratarse o prevenirse con los procedimientos y composiciones descritos en esta solicitud incluyen, pero no se limitan a los siguientes: leucemias como, entre otros, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tales como leucemias mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monocíticas, eritroleucíticas y síndrome mielodisplásico (o un síntoma del mismo como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos anillados (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AREB en transformación (AREB-T), preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemias crónicas como, entre otros, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia de células pilosas; policitemia vera; linfomas como, entre otros, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de no Hodgkin; mielomas múltiples como, entre otros, mieloma múltiple indolente, mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenstrom; gammapatía monoclonal de importancia indeterminada; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de la cadena pesada; sarcomas óseos y de tejido conectivo como, entre otros, sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma óseo, cordoma, sarcoma perióstico, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial; tumores cerebrales como, entre otros, glioma, astrocitoma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma cerebral primario; cáncer de mama, incluyendo, entre otros, adenocarcinoma, carcinoma lobular (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, la enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer suprarrenal, como, entre otros, feocromocitoma y carcinoma corticosuprarrenal; cáncer de tiroides como, entre otros, cáncer papilar o folicular de tiroides, cáncer medular de tiroides y cáncer anaplásico de tiroides; cáncer de páncreas como, entre otros, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina y tumor carcinoide o de células de los islotes; cánceres pituitarios como, entre otros, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insípida; cánceres oculares como, entre otros, melanoma ocular como melanoma del iris, melanoma coroideo y melanoma del cuerpo ciliar, y retinoblastoma; cánceres vaginales como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; cáncer de vulva como carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; cánceres de cuello uterino como carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma, como, entre otros; cánceres de útero como, entre otros; carcinoma de endometrio y sarcoma de útero, como, entre otros; cánceres de ovario, como, entre otros, carcinoma epitelial de ovario, tumor de bajo potencial de malignidad, tumor de células germinales y tumor del estroma; cánceres de esófago, como, entre otros; cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma quístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma

adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de células de avena (de células pequeñas); cánceres de estómago como, entre otros; adenocarcinoma, fungiforme (polipoide), ulceroso, de propagación superficial, de propagación difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; cánceres de colon; cánceres de recto; cánceres de hígado como, entre otros; carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; cánceres de vesícula biliar, como adenocarcinoma; colangiocarcinomas como, entre otros; papilares, nodulares y difusos; cánceres de pulmón como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma microcítico y cáncer de pulmón microcítico; cánceres de testículos como, entre otros; tumor germinal, seminoma, carcinoma anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, embrionario, carcinoma teratoma, coriocarcinoma (tumor del saco vitelino), cánceres de próstata como, entre otros; adenocarcinoma, leiomiosarcoma y rabdomiosarcoma; cánceres penales; cánceres bucales, como, entre otros; carcinoma de células escamosas, cánceres basales; cánceres de las glándulas salivales, como, entre otros; adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoidístico, cánceres de faringe como, entre otros; cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel como, entre otros; carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma que se propaga superficialmente, melanoma nodular, melanoma maligno lentigo, melanoma lentiginoso acral, cánceres de riñón como, entre otros; cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefroma, fibrosarcoma, cáncer de células de transición (pelvis renal y/o útero); tumor de Wilms; cánceres de vejiga como, entre otros; carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma y carcinosarcoma. Además, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (para una revisión de tales trastornos, *véase* Fishman y col., 1985, Medicine, 2ª Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia y Murphy y col., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

En consecuencia, los procedimientos y composiciones descritos en esta solicitud también son útiles en el tratamiento o prevención de una variedad de cánceres u otras enfermedades proliferativas anormales, incluyendo (pero no limitado a) los siguientes: carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides y piel; incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Berketts; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias agudas y mielógena crónica y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma y glioma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, glioma, y schwannomas; tumores sólidos y transportados por la sangre; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, y osteosarcoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, xenoderma pigmentosum, queratoactantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides y teratocarcinoma. También se contempla que los cánceres causados por aberraciones en la apoptosis también serían tratados por los procedimientos y composiciones descritos en esta solicitud. Dichos cánceres pueden incluir, pero no limitarse a linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones de p53, tumores de mama, próstata y ovario dependientes de hormonas y lesiones precancerosas tales como poliposis adenomatosa familiar, síndrome de poliposis juvenil, síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD), y síndromes mielodisplásicos. En ejemplos específicos, malignidad o cambios disproliferativos (tales como metaplasias y displasias), o trastornos hiperproliferativos, se tratan o previenen en el ovario, vejiga, mama, colon, pulmón, piel, páncreas, riñón o útero. En otros ejemplos específicos, se trata o previene el sarcoma, el melanoma, o la leucemia.

En un ejemplo particular, los procedimientos y composiciones descritos en esta solicitud también son útiles para tratar, prevenir o manejar diversos tipos de linfomas (*es decir*, un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático), tales como linfoma de no Hodgkin (LNH) (*es decir*, una proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmunitario, incluyendo los ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal). Los LNH cuyos compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto, LCM, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, LLI, linfoma linfocítico difuso con poca diferenciación, LPD, linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas escindidas, LDCPE, linfoma folicular y cualquier tipo de linfoma de células del manto que se pueda observar bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

En otro ejemplo, los procedimientos y composiciones descritos en esta solicitud también son útiles para la administración a pacientes en necesidad de tratamiento para una enfermedad maligna (*por ejemplo*, los pacientes que padecen leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico ("preleucemia"), síndrome monosomía 7, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma, tumores cerebrales, mieloma múltiple, tumores de células germinales testiculares, cáncer de mama, cáncer de pulmón,

cáncer de ovario, melanoma, glioma, sarcoma u otros tumores sólidos), así como aquellos en necesidad de tratamiento de una enfermedad no maligna (*por ejemplo*, los pacientes que padecen trastornos hematológicos, inmunodeficiencias congénitas, mucopolisacaridosis, lipidosis, osteoporosis, histiocitosis de células de Langerhan, síndrome de Lesch-Nyhan o enfermedades de almacenamiento de glicógeno).

En otro ejemplo, se describen en esta solicitud procedimientos de tratamiento de trastornos mieloproliferativos o síndromes mielodisplásicos, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo o una composición del mismo. En determinados ejemplos, el trastorno mieloproliferativo es policitemia rubra vera; trombocitemia primaria; leucemia mielógena crónica; leucemia granulocítica aguda o crónica; leucemia mielomonocítica aguda o crónica; mielofibroeritroleucemia; o metaplasia mieloide angiogénica.

En otro ejemplo, se describen en esta solicitud procedimientos de tratamiento de cáncer o tumores resistentes a otros inhibidores de la quinasa, tales como un tratamiento con mesilato de imatinib (STI-571 o Gleevec™), que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo o una composición del mismo. En un ejemplo particular, en esta solicitud se describen procedimientos de tratamiento de leucemias, incluyendo, pero no se limitan a, tumor estromal gastrointestinal (TEGI), leucemia linfocítica aguda o leucemia mielocítica crónica resistente al tratamiento con mesilato de imatinib (STI-571 o Gleevec™), que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo o una composición del mismo.

En un ejemplo específico, en esta solicitud se describen procedimientos de tratamiento o prevención de leucemia (*es decir*, neoplasias malignas de tejidos de formación de sangre), incluyendo, pero no limitado a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recidivante" se refiere a una situación en la que los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia tienen un retorno de las células de leucemia en la médula ósea y una disminución de las células de sangre normales. Los términos "refractario o resistente" hacen referencia a una circunstancia en la que un paciente, incluso después de tratamiento intensivo, presenta células de leucemia residuales en la médula ósea.

Los diversos tipos de cáncer se describen en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0029832, publicada el 12 de febrero de 2004 (*véase, por ejemplo*, la Sección 2.2. Tipos de cáncer). Los cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, leucemias como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda; malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebrales múltiples, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C y D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de carótipo, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligna, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario hormonal, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma smoldering, mieloma indolente, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de fase IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a las hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y leiomioma. En un ejemplo, el cáncer es primario o metastásico. En otro ejemplo, el cáncer e recurrente, refractario o resistente a la quimioterapia o radiación; en particular, refractario a talidomida.

En esta solicitud se describen además procedimientos de tratamiento de pacientes que han sido tratados previamente para cáncer, pero que no responden a terapias estándar, así como aquellos que no han sido tratados previamente. También se describen en esta solicitud procedimientos de tratamiento de los pacientes, independientemente de la edad del paciente, aunque algunos cánceres son más comunes en ciertos grupos de edad. Todavía se describen en esta solicitud procedimientos de tratamiento de pacientes que se han sometido a cirugía en un intento de tratar el cáncer en cuestión, así como aquellos que no lo han hecho. Debido a que los pacientes con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento administrado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El clínico experto podrá determinar fácilmente sin experimentación indebida los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapia estándar no farmacológica que pueden

utilizarse de manera efectiva para tratar a un paciente individual con cáncer.

Se describen además en esta solicitud procedimientos de tratamiento o prevención de trastornos tales como hipertensión pulmonar, complejo de Carney, pérdida de masa muscular (atrofia, caquexia), miopatías tales como enfermedad de Danon, e infecciones bacterianas, fúngicas, y virales (incluyendo infección por M. tuberculosis, streptococcus grupo A, VHS tipo I, y VIH).

Un compuesto de heteroarilo se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en los procedimientos y composiciones descritos en esta solicitud. Se cree que determinadas combinaciones pueden actuar en el tratamiento de tipos de enfermedades o trastornos particulares, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un compuesto de heteroarilo también puede funcionar para aliviar efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

Uno o más segundos ingredientes o agentes activos se pueden utilizar en los procedimientos y las composiciones descritos en esta solicitud. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (*por ejemplo*, proteínas) o moléculas pequeñas (*por ejemplo*, moléculas inorgánicas sintéticas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de segundos agentes activos de moléculas grandes incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos específicos de los agentes activos son los anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, MGCD0103, SAHA y LAQ 824); agentes hipometilantes (tal como Vidaza); inhibidores de la proteína de choque térmico-90 (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores del receptor quinasa del factor de crecimiento similar a insulina 1; inhibidores del receptor quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor de factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores de IkB quinasa; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de la quinasa Pim, (tales como, por ejemplo, SGI-1776, o los que se describen en el documento WO/2008/106692); inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); así como inhibidores de la quinasa HER-2 (tales como lapatinib); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específica de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); antiestrógenos (tales como, por ejemplo, letrozol, fulvestrant, tamoxifeno); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Algunos ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerígenos de molécula pequeña y antibióticos (*por ejemplo*, claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que se pueden combinar con los compuestos de heteroarilo varían dependiendo de la indicación específica a tratar, prevenir o controlar.

Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el control del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: antifolatos tales como Premetrexed™, semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucin; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano;

porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulvene; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrrubicina; amsacrina; anagrélida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarélix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; compuestos dirigidos al metabolismo tales como resveratol; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de betalactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflate; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de la camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; cloros; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clatromicina, análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol, dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorrubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirrubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas del interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; 4-ipomeanol, iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinólido; kahalaluro F; triacetato de lamellarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprlide + estrógeno + progesterona; leuprorrelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarone; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular miobacteriana; mopidamol; agente anticancerígeno mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavin; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas orales; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósida

fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farnesil transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; retelliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romúrtido; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de enlace con somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; tallimustina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina etílica de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalamero de zinostatina.

Segundos agentes activos específicos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), bortezomib, estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (*por ejemplo*, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bifosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de estramustina sódica (Emcyt®), sulindac y etopósido.

Del mismo modo, los ejemplos de segundos agentes específicos según las indicaciones a tratar, prevenir, o controlar se pueden encontrar en las siguientes referencias: patentes de Estados Unidos. n.º 5.635.517, 6281230y 7189740; y las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0029832, 2004/0087546, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0122228, 2006/0143344, 2006/0154880, y 2006/0188475.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, tratamientos terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor, tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo en *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal)®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, una derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neutrotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2ÿ, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafin lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16, 17-1-metiletilidinebis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la patente de Estados Unidos n.º 6.225.348), Tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (patentes de Estados Unidos n.º 6.218.369 y 6015803), genisteína, genistina, 6'-O-mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-mal glicitina, biocanina A, formononetina (patente de Estados

Unidos n.º 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (patente de Estados Unidos n.º 5.770.589), talidomida, glutatión (patente de Estados Unidos n.º 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, y el implante RETISERT (Bausch & Lomb).

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, ácidos α-hidroxi, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales segunda incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardiacos, bloqueadores del los canales de calcio, vasodilatadores, análogos de la prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa (*por ejemplo*, inhibidores PDE V), inhibidores de la endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros agentes terapéuticos conocidos por reducir la presión de la arteria pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (*por ejemplo*, prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bifosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanil, atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (*por ejemplo*, estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprima y sulfametoxazol.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitados a, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos que potencian el sistema inmunológico tales como, pero no limitados a, levamisol e isoprinosina; productos biológicos tales como, pero no limitados a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero no limitadas a, tímica; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitados a, estimuladores de células B (*por ejemplo*, BAFF/BlyS), citoquinas (*por ejemplo*, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (*por ejemplo*, TGF-ÿ), anticuerpos (*por ejemplo*, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG sin metilar y vacunas (*por ejemplo*, vacunas virales y peptídicas tumorales).

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a: un agonista o antagonista de la dopamina, tal como, pero no limitado a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapone y entacapone; un inhibidor de la colinesterasa, tal como, pero no limitado a, saliclato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonio, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal,

etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetominofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxizina, acetilleucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes con lesión/daño en el SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (*por ejemplo*, glucocorticoides, tales como, pero no limitados a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero no se limita a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente de bloqueo del canal de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapone, entacapone, saliclato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonio, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetominofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxizina, acetilleucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluida la IL-II recombinante ("rIL2") y la IL-2 de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-nI, interferón alfa-n3, interferón beta-I a e interferón gamma-I b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados del butirato; óxido nitroso; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; *véase* la patente de

Estados Unidos n.º 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos, tales como el clotrimazol y derivados de triarilmetano; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre o de un sustituto de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto de heteroarilo y un segundo agente activo a un paciente puede producirse simultánea o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (*por ejemplo*, si se puede administrar por vía oral sin descomposición antes de ingresar al torrente sanguíneo) y la enfermedad que se está tratando. Una vía de administración preferida para los compuestos de heteroarilo es la oral. Las vías de administración preferidas para los segundos agentes activos o ingredientes de la invención son conocidas por los expertos en la materia. *Véase, por ejemplo,* Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56ª ed., 2002).

En un ejemplo, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y de una a dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedad que se esté tratando o controlando, la gravedad y estadio de la enfermedad, y la(s) cantidad(es) de un compuesto de heteroarilo y cualquier agente activo opcional adicional que se administre simultáneamente al paciente.

En esta solicitud se describen además procedimientos de reducción, tratamiento y/o prevención de los efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional, incluyendo, pero no se limitan a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos de heteroarilo y otros ingredientes activos se pueden administrar a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado a la terapia convencional.

4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y <u>VÍAS DE ADMINISTRACIÓN</u>

En esta solicitud se describen composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo y composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos ejemplos, la composición farmacéutica descrita en esta solicitud es adecuada para administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.

Los compuestos de heteroarilo pueden administrarse a un paciente oralmente o parenteralmente en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, tabletas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones adecuadas se pueden preparar por procedimientos comúnmente empleados usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, como un excipiente *(por ejemplo,* sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante *(por ejemplo,* celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrador *(por ejemplo,* almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante *(por ejemplo,* estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente aromatizante *(por ejemplo,* ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante *(por ejemplo,* benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador *(por ejemplo*, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión *(por ejemplo*, metilcelulosa, polivinilpirrololiclona o estearato de aluminio), un agente dispersante *(por ejemplo,* hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente *(por ejemplo,* agua) y cera base *(por ejemplo,* manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad efectiva del compuesto de heteroarilo en la composición farmacéutica, puede encontrarse en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente en una dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

La dosis de un compuesto de heteroarilo que se va a administrar a un paciente es bastante amplia y variable y puede estar sujeta al criterio de un profesional sanitario. En general, los compuestos de heteroarilo pueden administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente, pero la dosificación anterior puede variar adecuadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y la afección médica del paciente y el tipo de administración. En un ejemplo, la dosis es aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un paciente , aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un paciente , aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un paciente o aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de

un paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un paciente. En un ejemplo, una dosis se administra por día. En cualquier caso dado, la cantidad del compuesto de heteroarilo que se administre dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

En otro ejemplo, en esta solicitud se describen procedimientos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día de un compuesto de heteroarilo para un paciente que lo necesite.

En otro ejemplo, se en esta solicitud se describen procedimientos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un paciente que lo necesita. En un ejemplo particular, los procedimientos descritos en esta solicitud comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un paciente que lo necesita.

En otro ejemplo, en esta solicitud se describen formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto de heteroarilo.

En un ejemplo particular, descrito en esta solicitud se encuentra una formulación de dosificación unitaria que comprende aproximadamente 100 mg o 400 mg de un compuesto de heteroarilo.

En otro ejemplo, se describen en esta solicitud formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg de un compuesto de heteroarilo.

Un compuesto de heteroarilo puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces diariamente.

Un compuesto de heteroarilo puede administrarse oralmente por razones de conveniencia. En un ejemplo, cuando se administra oralmente, el compuesto de heteroarilo se administra con una comida y agua. En otro ejemplo, el compuesto de heteroarilo se dispersa en agua o zumo (*por ejemplo,* zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra oralmente como una suspensión. En otro ejemplo, cuando se administra oralmente, el compuesto de heteroarilo se administra en un estado de ayuno.

El compuesto de heteroarilo también puede administrarse intradérmicamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, percutáneamente, intravenosamente, subcutáneamente, intranasalmente, epiduralmente, sublingualmente, intracerebralmente, intravaginalmente, transdérmicamente, rectalmente, mucosalmente, por inhalación, o tópicamente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a criterio del profesional sanitario y puede depender en parte del lugar de la afección médica.

En un ejemplo, en esta solicitud se describen las cápsulas que contienen un compuesto de heteroarilo sin un soporte, excipiente o vehículo adicional.

En otro ejemplo, en esta solicitud se describen composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. En un ejemplo, la composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un único comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En un ejemplo, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal de hidrocloruro. En general, todas las composiciones se preparan según procedimientos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mezclando un compuesto de heteroarilo con un portador o diluyente adecuado y usarse la cantidad apropiada de la mezcla para

rellenar cápsulas. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, pero no están limitados a, sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchas clases diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Los comprimidos pueden prepararse por compresión directa, por granulación húmeda, o por granulación seca. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. En un ejemplo, la composición farmacéutica está libre de lactosa. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como aglutinantes el polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

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

Cuando se desea administrar un compuesto de heteroarilo como un supositorio, pueden usarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se puede modificar por la adición de ceras para elevar su punto de fusión ligeramente. Se usan ampliamente las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

El efecto del compuesto de heteroarilo puede retrasarse o prolongarse mediante la formulación apropiada. Por ejemplo, puede prepararse un gránulo lentamente soluble del compuesto de heteroarilo e incorporarse en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye mezclar gránulos con varias tasas de disolución diferentes y rellenar cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción duradera, disolviendo o suspendiendo el compuesto de heteroarilo en aceite o vehículos emulsionados que le permiten dispersarse lentamente en el suero.

5. <u>EJEMPLOS</u>

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

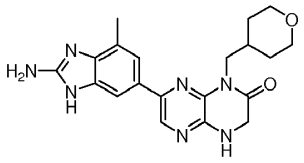
En las descripciones y los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

AmPhos:	p-dimetilamino fenilditbutilfosfina
Boc:	terc-butoxicarbonilo
dba:	dibencilidenacetona
DMSO:	Dimetilsulfóxido
ESI:	Ionización por electrospray
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento
mp:	Punto de fusión
MS:	Espectrometría de masas
NBS:	N-bromosuccinimida
RMN:	Resonancia magnética nuclear
TFA:	Ácido trifluoroacético
TLC:	Cromatografía en capa fina
MTBE:	Éter terc-butil metílico

Los siguientes Ejemplos se proporcionan a título de ilustración, no de limitación.

5.1 <u>EJEMPLOS SINTÉTICOS</u> Debe entenderse que los ejemplos de la invención son los ejemplos de esta sección a continuación en relación con los compuestos de la invención.

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



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

B. 2-(pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Se disolvió el 2-(6-cloropirazin-2-ilamino)acetato de etilo (23,6 g, 109 mmol) en etanol no desnaturalizado (250 ml) y se añadió carbonato de potasio (15,13 g, 109 mmol). La reacción se puso en nitrógeno y se añadió hidróxido de paladio (3,84 g, 5,47 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Se añadió más hidróxido de paladio (3,84 g, 5,47 mmol) y la reacción se cargó con hidrógeno adicional y se dejó agitando durante una noche. La reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del 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 enfrío a 0 ºC. Se añadió N-bromosuccinimida (18,66 g, 105 mmol) lentamente a lo largo de 15 min y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Se añadieron 1,5 equivalentes de N-bromosuccinimida y se dejó agitar durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa acuosa se neutralizó con carbonato sódico lentamente, hasta pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se juntaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo al 25-33 % en hexano y el precipitado resultante se filtró para dar lugar a un sólido amarillo. El residuo marrón restante se purificó usando cromatografía de gel de sílice Biotage (acetato de etilo al 0-60 % en hexano) para producir otro lote de sólido amarillo blanquecino. Los dos lotes se combinaron para dar lugar a 24 g del compuesto del título (24 g, 71 mmol, 75 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 338,1 $[M]^+$, 340,1 $[M+2]^+$, 342,1 $[M+4]^+$.

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

E. 7-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se calentó a 120 ºC en un baño de aceite durante 2 h una solución 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. El ácido acético fue eliminado a presión reducida. El residuo se particionó entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado en agua, se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se llevó a

diclorometano y hexano y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración al vacío. Los sólidos se lavaron con hexano y se secaron al vacío para dar lugar al producto deseado (0,879 g, 2,688 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de sólido púrpura. MS (ESI) *m/z* 327,1 $[M]^+$, 329,0 $[M+2]^+$.

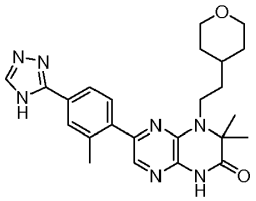
F. 2-metil-6-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. Se combinó 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina (5 g, 21,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,50 g, 21,64 mmol), acetato de potasio (6,37 g, 64,9 mmol) y N,N-dimetilformamida (100 ml) y se desgasificó al vacío. Se añadió acetato de paladio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

G. 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina. Una solución 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 balón de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtración se aclaró con metanol. El filtrado se concentró y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para producir un aceite oscuro. El aceite se trituró con éter al 10 % en hexanos para dar lugar a un sólido de color tostado (4,2 g, 16,9 mmol, 89 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 248,9 $[M+1]^+$.

H. 7-(3,4-diamino-5-metilfenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)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)benceno-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]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,150 g, 0,183 mmol), carbonato sódico (1 M en agua, 5,50 mmol), 1,4-dioxano (4,1 ml) e isopropanol (1,4 ml) fueron combinados en un recipiente sellable con una barra de agitación. El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 ºC durante 3,5 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol al 20 % en diclorometano y todos los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se llevó a metanol al 20 % en diclorometano y se concentró a presión reducida con gel de sílice. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea (metanol al 1-10 % en diclorometano) para producir el producto deseado (0,669 g, 1,818 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 369,1 $[M+1]^+$.

I. 7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se añadió bromuro de cianógeno (0,059 g, 0,556 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a una disolución agitada de 7-(3,4-diamino-5-metilfenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,195 g, 0,529 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) a 0 ºC. La mezcla marrón oscuro resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-50 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y la mayoría del disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se cargó en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol e hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto se eluyó con hidróxido de amonio al 5 % en eluyente de metanol y se concentró a presión reducida y se secó en condiciones de alto vacío a 50 ºC para dar lugar al producto deseado (0,130 g, 0,331 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de sólido naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O y DMSO-d_6) δ (ppm) 8,13 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,03 (d, *J* = 6,64 Hz, 2H), 3,84 - 3,90 (m, 2H), 3,24 (t, *J* = 11,32 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,04 - 2,19 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 12,10 Hz, 2H), 1,25 - 1,41 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 394,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 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-dihidro pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 3-(4-bromo-3-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol. Se disolvió 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (10,0 g, 51,0 mmol) en etanol (200 ml) con agitación y se enfrió a 0 ºC en nitrógeno. Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno a través de la mezcla

de reacción durante 20 minutos. La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó con calefacción suave hasta temperatura ambiente durante 5,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se secó al vacío para producir 13,86 g de un sólido blanquecino. En un tubo sellado se combinó el sólido blanquecino, hidrazida fórmica (4,48 g, 74,6 mmol), trietilamina (28,0 ml, 199 mmol) y etanol (90 ml), y se calentó, con agitación, a 90 ºC durante 6,5 h. Todo el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se particionó entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo caliente (13 ml), se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por decantación de los sólidos del fondo del matraz. Los sólidos fueron lavados con acetato de etilo y éster dietílico y secados al vacío a 45 ºC para dar lugar al producto deseado (7,47 g, 31,4 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 238,2 $[M]^+$, 240,3 $[M+2]^+$.

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

C. 3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol. Se combinaron 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]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (291 mg, 0,36 mmol), acetato potásico (2,096 g, 21,4 mmol) y dimetilsulfóxido (15 ml) en un matraz de fondo redondo y se agitaron. Se retiró la atmósfera del matraz al vacío y se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se calentó a 90 ºC 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 intensamente con acetato de etilo. El filtrado se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Una cromatografía instantánea (acetato de etilo al 30-50 % en hexanos) dio lugar a un semisólido céreo que se trituró con hexano a 45 ºC. Los sólidos resultantes se secaron al vacío para dar lugar al producto deseado (2,10 g, 5,69 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un polvo rosado. MS (ESI) *m/z* 370 $[M+1]^+$.

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

E. Trifluoroacetato de N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-metil-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)propanamida. Se añadió TFA (3,66 ml, 47,5 mmol) a una mezcla agitada de 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,04 g, 2,374 mmol) en diclorometano (20 ml). La solución amarilla transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Todos los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el residuo se secó en condiciones de alto vacío para producir un semisólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 339,1 $[M+1]^+$. Se añadió sulfato sódico (1,686 g, 11,87 mmol) seguido de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído (0,396 g, 3,09 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80 ºC con un condensador de reflujo en nitrógeno durante 2,5 h. Se añadió más 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído (0,100 g, 0,780 mmol) y sulfato sódico (1,00 g, 7,04 mmol) y se continuó con el calentamiento a 80 ºC durante otras 2 h. La solución amarilla resultante se separó mediante pipeta del sulfato sódico sólido y se llevó a un matraz de fondo redondo seco de 250 ml equipado con una barra de agitación. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se enfrió a 0 ºC en nitrógeno. Se añadió lentamente triacetoxiborohidruro sódico (0,553 g, 2,61 mmol). La mezcla resultante se agitó

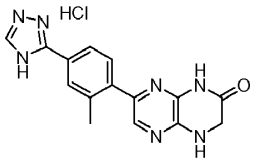
vigorosamente a 0 ºC en nitrógeno durante 30 min. Se retiró el baño frío y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió más triacetoxiborohidruro sódico (0,250 g, 1,180 mmol). Se retiró el baño frío y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió más triacetoxiborohidruro sódico (0,055 g, 0,260 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 h y a continuación se agitó durante una noche a 0 ºC. La mezcla resultante se diluyó con metanol y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se absorbió en metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-40 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar lugar al producto deseado (0,890 g, 1,978 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido espumoso ligeramente amarillento. MS (ESI) *m/z* 451,3 $[M+1]^+$.

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

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

H. 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se añadió ácido clorhídrico 6 N en agua a una mezcla agitada de 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en etanol a 80 ºC. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80 ºC con un condensador de reflujo en nitrógeno durante 70 min. La mezcla resultante se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-65 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas, neutralizadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Los sólidos fueron recogidos mediante filtración al vacío, lavados intensivamente con agua y éter dietílico y secados en condiciones de alto vacío a 50 ºC para dar lugar al producto deseado con un rendimiento del 48 %. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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



A. 2-(5-bromo-3-(2,4-dimetoxibencilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Se combinó 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (*véase el Ejemplo 1.C)* (1,06 g, 3,13 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,601 g, 3,60 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,63 ml, 9,38 mmol) y dimetilsulfóxido (1,6 ml) en un vial de microondas con una barra de agitación y se calentaron en un reactor de microondas a 150 ºC durante 2 h. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía instantánea (acetato de etilo al 5-60 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado

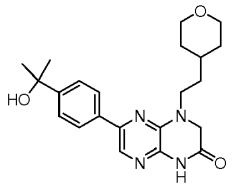
se combinaron y se concentraron hasta casi sequedad a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (2 ml) y hexano (18 ml). Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron con hexano y se secaron en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (0,636 g, 1,495 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de sólido rosado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 5,63 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 4,81 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 2,47 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 2,20, 8,24 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 4,67 Hz, 2H), 3,96 - 4,15 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,17 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* 425,3 $[M]^+$, 426,9 $[M+2]^+$.

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

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

D. Hidrocloruro de 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se añadió ácido clorhídrico (6 N en agua, 0,149 ml, 0,894 mmol) a una mezcla agitada de 7-(2-metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,070 g, 0,179 mmol) en etanol (3 ml) a 80 ºC. El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló y se calentó a 80 ºC. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 25 min y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos fueron recogidos mediante filtración, se lavaron con metanol y se secaron en condiciones de alto vacío a 40 ºC para dar lugar al producto deseado (0,058 g, 0,169 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 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 $[M+1]^+$.

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



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

376,1 $[M+2]^+$, 378,3 $[M+4]^+$.

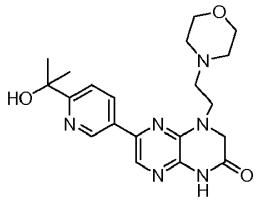
B. 6-bromo-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinaron 2-bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (3,30 g, 8,83 mmol) e hidrocloruro de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (1,46, 8,83 mmol) y diisopropil etilamina (6,67 ml, 35,3 mmol) y se calentaron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

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

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

E. 6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinaron 6-bromo-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,250 g, 0,733 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,192 g, 0,733 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,030g, 0,037 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió carbonato sódico (0,311 g, 2,93 mmol) en agua (0,2 ml) y a continuación se calentó la solución de reacción en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120 ºC durante 15 min. La solución de reacción enfriada se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado de acetato de etilo se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía en columna Biotage (metanol al 0-5 % en acetato de etilo) seguido de trituración con dimetilformamida y agua para producir el compuesto del título (0,074 g, 0,19 mmol, 25 %). ^{1}H RMN (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$[M+1]^+$; pf 210-212 ºC.

Ejemplo 5: 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 2-cloro-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida. Una solución de 2-amino-3,5-dibromopirazina (3,0 g, 11,9 mmol) y anhídrido cloroacético (4,2 g, 8,7 mmol) se hizo reaccionar en acetonitrilo (10 ml) a 70 ºC durante 16 h. La solución se condensó y se diluyó con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con una solución 1:1 de bicarbonato sódico (saturado) y carbonato potásico (1,75 M en agua) (4X). Los 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 acetato de etilo al 10 % en hexanos para producir el compuesto del título (3,12 g, 9,3 mmol, 72 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 328,3 $[M-1]^+$, 330,4 $[M+1]^+$, 332,3 $[M+3]^+$.

B. N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida. Una solución de 2-cloro-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (3,0 g, 9,11 mmol) en acetona (40 ml) se añadió yoduro sódico (13,65 g, 91 mmol) disuelto en acetona (20 ml). Se dejó que la solución se agitara a temperatura ambiente durante 16 h. La solución 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 orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo. El sólido se diluyó con acetato de etilo al 10 % en hexanos (40 ml) y se sometió a ultrasonidos mientras se rascaban las paredes del matraz. A continuación, la solución se calentó con una pistola de calor durante 5 min, después se enfrió con ultrasonidos hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con más hexanos y se secó al vacío para producir el compuesto del título (3,0 g, 7,13 mmol, 78 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 420,3 $[M-1]^+$, 422,0 $[M+1]^+$, 424,0 $[M+3]^+$.

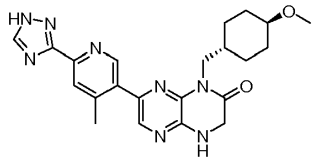
C. 6-bromo-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida (0,5 g, 1,188 mmol), diisopropiletilamina (0,415 ml, 2,376 mmol) y 2-morfolinoetanamina (0,162 g, 1,248 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La solución se calentó a 45 ºC durante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

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

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

F. 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 6-bromo-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,228 g, 0,666 mmol) y 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (0,220 g, 0,733 mmol) en dimetilformamida (3 ml). La solución se purgó con gas nitrógeno seguido de la adición de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,109 g, 0,133 mmol). La solución se calentó a 100 ºC durante 2 h. La solución se condensó a presión reducida y el aceite resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-60 % + TFA al 0,1 % en H_2O + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min) y las fracciones deseadas fueron cargadas en una columna de intercambio iónico Strata-XC. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol e hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto se eluyó con el hidróxido amónico al 5 % en metanol y se concentró a presión reducida y se secó para producir el compuesto del título (0,070 g, 0,18 mmol, 26 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,33 (br. s., 1H), 9,05 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J*=8,59, 2,34 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,71 (t, *J*=6,44 Hz, 2H), 3,54 (t, *J*=4,49 Hz, 4H), 2,62 (t, *J*=6,44 Hz, 2H), 2,40 - 2,48 (m, 4H), 1,46 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 399,2 [M+1]+; pf 239-241 ºC.

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



A. 5-bromo-4-metilpicolinonitrilo. Se combinó 2,5-dibromo-4-metilpiridina (5,0 g, 19,9 mmol), cianuro de cobre (1,43 g, 15,9 mmol), cianuro sódico (0,801 g, 16,3 mmol) y dimetilformamida (30 ml) en un recipiente de reacción sellado y se calentó a 158 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo al 0-80 % en hexanos). El material resultante se sometió a una segunda columna de gel de sílice (metanol al 0-20 % en diclorometano). Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de sólido blanco (2,30 g, 11,6 mmol, 58 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 198,0 $[M+1]^+$.

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

C. 7-bromo-1-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una disolución de 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (500 mg, 1,47 mmol), ((trans)-4-metoxiciclohexil)metanamina (317 mg, 2,21 mmol) y diisopropiletilamina (0,77 ml, 4,42 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (8,0 ml) se colocó en un recipiente de microondas (20 ml). La reacción se calentó a 150 ºC durante 1 h. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se disolvió en ácido acético (30 ml) y se colocó en un tubo sellado. La reacción se calentó a 120 ºC durante una noche. La solución se enfrió, se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. Una purificación mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 50 % en hexanos) dio lugar a un sólido naranja claro (400 mg, 1,12 mmol, 76 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 355,2 $[M+]^+$, 357,2 $[M+2]^+$.

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

E. 5-(8-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinonitrilo. Se combinó 1-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,721 g, 1,64 mmol), 5-bromo-4-metilpicolinonitrilo (0,323 g, 1,64 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,150 g, 0,164 mmol), trietilamina (0,687 ml, 4,93 mmol), tri-orto-toilfosfina (0,100 g, 0,328 mmol) y dimetilformamida (8 ml) en un recipiente de reacción sellado. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la reacción durante 5 min y la reacción se calentó a 100 ºC durante 3 h. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-80 % en hexanos). Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título crudo usado directamente en la siguiente etapa (0,607 g, 1,55 mmol, 94 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 393,5 $[M+1]^+$.

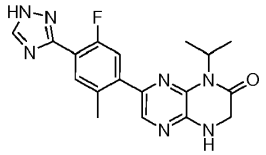
F. 5-(8-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida. Se combinó 5-(8-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinonitrilo (0,607 g, 1,55 mmol), ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26,0 mmol) y ácido sulfúrico (0,5 ml, 9,38 mmol) y se calentó a 65 ºC durante 1 h. El pH de la reacción se ajustó a 10 con carbonato sódico y la solución resultante

se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas fueron recogidas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 % + TFA al 0,1 % en H_2O + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min). Las fracciones limpias fueron combinadas y condensadas a presión reducida y secadas en condiciones de alto vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,425 g, 1,04 mmol, 67 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 411,5 $[M+1]^+$.

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. Se combinó 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), dineopentilacetal de dimetilformamida (1,5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se calentó a 85 ºC durante 3 h. La reacción se concentró haciendo pasar una corriente de nitrógeno a través del recipiente de reacción. El producto crudo fue usado directamente en la siguiente etapa (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)metilen)-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 a 0 ºC y se añadió gota a gota a hidracina (1,00 ml, 32 mmol). La reacción se dejó agitar y calentar a 25 ºC durante 10 min. La reacción se concentró haciendo pasar una corriente de nitrógeno a través del recipiente de reacción. Se añadió agua (5 ml) y el producto se recogió mediante filtración y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-70 % + TFA en H_2O al 0,1 % + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min). Las fracciones limpias fueron combinadas y condensadas a presión reducida y secadas en condiciones de alto vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,046 g, 0,106 mmol, 11 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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 *(véase el Ejemplo 6.B)* (1,5 g, 4,43 mmol), isopropilamina (0,17 g, 4,87 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,14 g, 8,84 mmol) y dimetilsulfóxido (10 ml) en un vial de reacción en un baño de aceite a 150 ºC durante 16 h. Tras ser enfriado a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo) para dar lugar al compuesto del título (780 mg, 55,7 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 316,9 $[M+1]^+$.

B. 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla de 2-(5-bromo-3-(isopropil-amino)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 ºC con un baño de aceite durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió metanol (10 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida nuevamente. Se añadió metanol (10 ml) y bicarbonato sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta alcanzar pH = 6 (en agua), el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró para dar lugar al producto crudo y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo) para dar lugar al compuesto del título (360 mg, 39,4 % de rendimiento).

C. 1-isopropil-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,5 g, 1,844 mmol), hexametilditina (0,725 g, 2,213 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,213 g, 0,184 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución. El recipiente se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 ºC durante 2 h. La mezcla turbia negra resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y la torta de filtración se

lavó intensivamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20-80 % en hexanos) para dar lugar al producto deseado (0,49 g, 1,38 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco amarillento. MS (ESI) *m/z* 357,4 $[M+2]^+$.

D. 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida. Una solución 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 ºC durante 16 h. Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar lugar al compuesto del título (41 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 232,0 $[M+1]^+$.

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

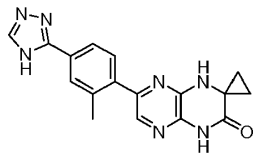
F. 3-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol. Una solución de 4-bromo-N-((dimetilamino)metilen)-2-fluoro-5-metilbenzamida (24,6 g, 86,2 mmol) en ácido acético (200 ml) se le añadió gota a gota hidrato de hidracina (25 ml, 0,70 mol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente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

G. 3-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. Una solución de 3-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol (15 g, 60 mmol), ácido toluen-4-sulfónico (2,0 g, 12 mmol) y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (20 g, 240 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a 80 ºC en nitrógeno durante 15 h. La mezcla resultante se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 1-25 % en éter de petróleo) para dar lugar al producto de triazol protegido (15 g, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (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, *J1*=2,4 Hz, *J2*=9,6 Hz, 1H), 3,96 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,57 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 340,0 $[M+1]^+$.

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

I. 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una solución de 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (200 mg, 0,44 mmol) en una solución de hidrocloruro metanólico (20 ml, 2 M) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con una solución saturada en agua de bicarbonato sódico (25 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo). Las fracciones deseadas fueron combinadas y concentradas a presión reducida para dar lugar al compuesto del título (75 mg, 46 % de rendimiento). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 14,25 (br. s., 1H), 8,20 (br. s., 1H), 7,90 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (d, *J*=7,2, 6H); MS (ESI) *m/z* 368,2 $[M+1]^+$.

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



A. 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)ciclopropil-carbamato de terc-butilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (4,37 g, 27,0 mmol) a una solución agitada de ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (4,93 g, 24,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y diclorometano (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla amarilla transparente resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 4 h. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,54 ml, 49,0 mmol) seguido de 3,5-dibromopirazin-2-amina (9,29 g, 36,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC con 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 absorbió en diclorometano y se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (acetato de etilo al 5-60 % en hexano). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo al 15 % y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (5,349 g, 12,27 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,92 (br. s., 1H), 8,76 (s, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 1,41 (s, 9H), 1,34 - 1,40 (m, 2H), 1,02 - 1,09 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 437,3 $[M+1]^+$, 459,1 $[M+Na]^+$.

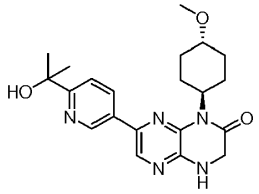
B. Bistrifluoroacetato de 1-amino-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida. Se añadió TFA (6,02 ml, 78 mmol) a una mezcla agitada de 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (3,410 g, 7,82 mmol) en diclorometano (20 ml). La solución amarilla transparente resultante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

C. 7'-bromo-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona. Se combinó bistrifluoroacetato de 1-amino-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (0,394 g, 0,700 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,610 ml, 3,50 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml) en un recipiente sellable con una barra de agitación. El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 110 ºC durante 2 h. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-65 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas, neutralizadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida. Se recogieron los sólidos mediante filtración al vacío, se lavaron intensamente con agua y se secaron en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (0,141 g, 0,553 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSOd_6) δ (ppm) 11,27 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 1,29 - 1,38 (m, 2H), 0,91 - 1,01 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 255,1 [M]+, 257,0 $[M+2]^+$.

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

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

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



A. 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo. Se combinó 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo *(véase el 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 barra de agitación y se calentó en un baño de aceite a 150 ºC durante 16 h con agitación. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y los volátiles fueron eliminados a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de gel de sílice en un Biotage SP1 (acetato de etilo al 12 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y los volátiles orgánicos fueron eliminados a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo al 5 % en hexano. Se recogieron los sólidos mediante filtración al vacío, se lavaron con hexano y se secaron al vacío para obtener el compuesto de etilo del título (15,37 g, 39,7 mmol, 44,8 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 387,0 $[M]^+$, 389,0 $[M+2]^+$.

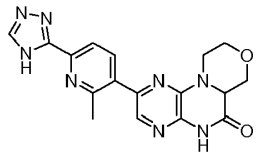
B. 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. La siguiente reacción se dividió en 3 tubos sellados separados y se procesó por separado. A continuación el material se combinó tras la purificación. Se combinó 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (10 g, 25,7 mmol), metanol (10,5 ml, 259 mmol) y TFA (100 ml) en un recipiente sellado con una barra de agitación. El sistema se purgó con nitrógeno y la mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 90 ºC con un baño de aceite durante 18,5 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol y se eliminó todo el disolvente a presión reducida. Se añadió metanol (100 ml) y se eliminó todo el disolvente a presión reducida nuevamente. Se añadió metanol (100 ml) y bicarbonato sódico (12,4 g, 147 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta pH = 6 (en agua). La mezcla se concentró hasta casi sequedad. Se añadió agua (100 ml). Los sólidos marrones resultantes se recogieron mediante filtración al vacío y se lavaron con agua. Los sólidos marrones se disolvieron en metanol y acetonitrilo caliente y se purificaron usando cromatografía instantánea de columna C18 de fase inversa (acetonitrilo al 20-100 % en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta casi sequedad a presión reducida. Los sólidos fueron recogidos mediante filtración al vacío, se lavaron con agua y se secaron en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (4,88 g, 14,3 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color tostado claro. ^{1}H RMN (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 $[M+2]^+$.

C. 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinaron 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol *(véase el 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]dicloropaladio(II) diclorometano (2,398 g, 2,94 mmol) y N,N-dimetilformamida (25 ml) en un matraz de fondo redondo con una barra de agitación. Se extrajo la atmósfera del recipiente aplicando vacío y se reemplazó con gas nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 120 ºC en nitrógeno durante 35 min. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía instantánea, se dividió en 4 columnas separadas (metanol al 2-15 % en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y la mayoría del disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-40 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min), dividida en 6 análisis. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas y se eliminó todo el acetonitrilo y parte del agua a presión reducida a 25 ºC. La solución amarilla restante se cargó en 50 g de resina de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después con hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto se eluyó con el lavado de hidróxido amónico al 5 % en metanol y se concentró a presión reducida y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (4,85 g, 12,20 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido espumoso rosado. ^{1}H RMN (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 ºC (sin corregir).

D. 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (estrategia alternativa). Se combinó 2-(3,5-dibromopiirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1 equivalente) e

hidrocloruro de trans-4-metoxiciclohexanamina (1,5 eq.), NMP y DIEA y se calentó a 127 ºC y se mantuvo a temperatura durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfrió hasta 35 ºC a lo largo de 4 h. El lote se transfirió a una mezcla de acetato de etilo y un 5 % de salmuera. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica que contenía el lote se lavó sucesivamente con un 5 % de salmuera y agua. La capa orgánica que contenía el lote se concentró mediante destilación al vacío hasta un volumen reducido, se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió mediante filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con MTBE y el producto se secó al vacío para dar lugar a un rendimiento del 41 % en 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo. Se calentó una mezcla de 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino) acetato de etilo (1 eq.), agua y ácido fosfórico al 85 % (3:1) a 80 ºC durante 1 h. Se mantuvo el calentamiento durante 18 h para asegurar la reacción completa. Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió a 25 ºC y se filtró para dar lugar a un producto crudo en forma de un sólido tostado. Los sólidos resultantes se lavaron con agua, se llevaron a suspensión en agua y se filtraron. La torta de filtración se lavó con agua hasta que el pH del filtrado estuvo entre 4 y 8. El material resultante se secó al vacío para dar lugar a un 89 % de rendimiento de 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 eq.), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trimetilsililoxi)propan-2-il)piridina (1 eq.), carbonato sódico (3 eq.) y $PdCl_2(AmPhos)_2$ (0,003 eq.) en isopropanol y se calentó a 70 ºC durante 1,5 h. Un tratamiento final y purificación estándar dieron lugar al compuesto protegido con un 93 % de rendimiento. La desprotección usando condiciones estándar para la eliminación de un grupo trimetilsililo y el aislamiento dio lugar al compuesto del título.

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

B. 3-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo. Se agitó una solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-carboxílico (1,500 g, 6,49 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,578 g, 9,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y diclorometano (6 ml) durante 4,5 h a temperatura ambiente en nitrógeno. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,260 ml, 12,97 mmol) seguido de 3,5-dibromopirazin-2-amina (3,28 g, 12,97 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 50 ºC con un condensador de reflujo en 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. Los orgánicos combinados 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 instantánea (acetato de etilo al 20-30-50 % en hexanos) para dar lugar al producto deseado (2,136 g, 4,58 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido espumoso ligeramente amarillo. MS (ESI) *m/z* 467 $[M+1]^+$.

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

de ~90 % (1,441 g, 5,05 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 285 $[M]^+$, 287 $[M+2]^+$.

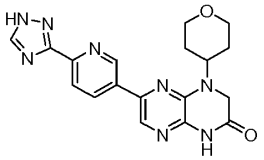
D. 9-(1,1-dimetil-1-estannaetil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona. Se combinó 9-bromo-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona (0,30 g, 1,052 mmol), hexametilditina (0,414 g, 1,263 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,122 g, 0,105 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la disolución durante cinco minutos. El recipiente se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 ºC durante 2 h. La mezcla turbia negra resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y la torta de filtración se lavó intensivamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía instantánea Biotage (acetato de etilo al 20-80 % en hexanos) para producir el producto deseado (0,350 g, 0,948 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco amarillento. MS (ESI) *m/z* 369,5 $[M]^+$.

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

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

G. 9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metil-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona. Se colocó 6-metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-9-il))piridin-2-carboxamida (0,159 g, 0,467 mmol), dineopentil acetal de N,N-dimetilformamida (2 ml, 8,85 mmol) y dimetilsulfóxido (0,5 ml) en un matraz y se calentó a 85 ºC durante 1 h. La solución se diluyó con ácido acético (5 ml, 87 mmol) y se añadió gota a gota hidracina (0,468 ml, 14,90 mmol). La reacción se dejó agitando a 25 ºC durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. A continuación la solución se extrajo con acetato de etilo tres veces, se concentró a presión reducida y se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-50 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 20 min) para dar lugar al compuesto del título (0,03 g, 0,082 mmol, 17,63 % de rendimiento). ^1H RMN (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 $[M+1]^+$.

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



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

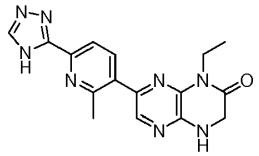
B. 4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*] pirazin-2(1*H*)-ona. Una mezcla

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

C. 6-(6-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidro-pirazino-[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Una mezcla de 4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-*b*]]-pirazin-2(1*H*)-ona (1 eq.), 5-bromo-2-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1,2 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,1 eq.), tri-o-tolilfosfina (0,2 eq.), trietilamina (3 eq.) y *N,N*-dimetilformamida se calentó a 95 ºC durante 3 h en nitrógeno. La concentración y la cromatografía mediante purificación pudieron dar el producto deseado con un rendimiento del 39 %. MS (ESI) *m/z* 463,1 [M+1]$^+$.

D. 6-(6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidro pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*))-ona. Una mezcla de 6-(6-(1-(tetrahidro-2*H*--piran-2-il)-1*H*--1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2*H*--piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*-)-ona en solución de hidrocloruro metanólico se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al producto crudo, que se lavó con *N,N*-dimetilformamida para producir el compuesto del título en forma de sal de hidrocloruro con un 34 % de rendimiento. ^{1}H RMN (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]$^+$..

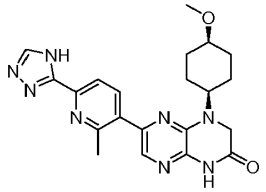
Ejemplo 12: 1-etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



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 *(véase el Ejemplo 6.B)* (1 eq.), hidrocloruro de etilamina (3,1 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (4 eq.) en N-metil pirrolidinona se calentó a 105 ºC en nitrógeno durante 14 h. Un tratamiento final estándar en acetato de etilo/agua dio lugar al producto crudo con un 77 % de rendimiento. Este material se usó sin ninguna purificación adicional. Se combinó 2-(5-bromo-3-(etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo crudo y ácido acético en metanol. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 60-62 ºC 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 sódico y se agitó durante 10 minutos hasta pH ~ 7. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y una purificación en un tapón de gel de sílice usando (acetato de etilo al 0-40 % en hexanos) dio lugar al producto en forma de sólido tostado. Adicionalmente, la torta de filtración se suspendió en agua para eliminar el carbonato potásico. El producto sólido restante se recogió mediante filtración. El procedimiento dio lugar a un rendimiento combinado del 75 %.

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

Ejemplo 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 solución 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 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó con agua y se secó para dar lugar al producto deseado en forma de 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. Se combinó 5-bromo-6-metilpicolinamida (1 g, 4,65 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación y se calentó a 85 ºC 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 lugar a un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. El residuo se diluyó con ácido acético (10 ml) y se añadió hidracina (2,5 ml, 70,3 mmol) gota a gota y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el producto deseado en forma de un sólido blanco. El filtrado acuoso se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida hasta casi sequedad para producir material adicional. La combinación de dos lotes proporcionó el producto deseado (0,7 g, 2,9 mmol, 63 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 241,1 $[M+2]^+$.

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

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

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

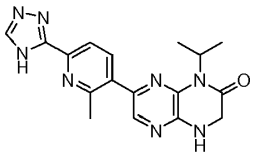
F. 4-((cis)-4-metoxiciclohexil)-6-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 6-bromo-4-(*(cis)*-4-metoxiciclohexil)-3,4-**dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona** (0,442 g, 1,295 mmol), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0,225 g, 0,194 mmol) y hexametilditina (0,322 ml,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

G. 4-(*(cis)*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 4-(*(cis)*-4-metoxiciclohexil)-6-(trimetilestanni)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,292 g, 0,687 mmol), 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,244 g, 0,756 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,063 g, 0,069 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,042 g, 0,137 mmol), trietilamina (0,287 ml, 2,061 mmol) y dimetilformamida (5,0 ml) en un matraz tapado con rosca y se calentó a 95 ºC durante 1 h. La solución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía Biotage

(acetato de etilo al 0-80 % en hexanos seguido de metanol al 0-10 % en acetato de etilo) para producir el compuesto del título (0,279 g, 0,687 mmol, 80 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 505,6 $[M+1]^+$.

H. 4-(*(cis)*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se diluyó *4-((cis)-4-*metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,279 g, 0,553 mmol) con etanol (15 ml) y cloruro de hidrógeno (4,0 N en dioxanos, 5 ml). La solución se agitó a 75 ºC durante 1 h y a 80 ºC durante 2 h. La solución se condensó en una suspensión y se diluyó con etanol y se sometió a ultrasonidos. El precipitado se filtró y se lavó con más etanol seguido de acetonitrilo. El sólido crudo se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min) para producir el compuesto del título (0,040 g, 0,095 mmol, 17 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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 ºC.

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. Se combinó 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona *(véase el Ejemplo 7.B)* (0,5 g, 1,844 mmol), hexametilditina (0,725 g, 2,213 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,213 g, 0,184 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución. El recipiente se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 ºC durante 2 h. La mezcla turbia negra resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y la torta de filtración se lavó intensivamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20-80 % en hexanos) para producir el producto deseado (2,410 g, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco amarillento. MS (ESI) *m/z* 357,4 $[M+2]^+$

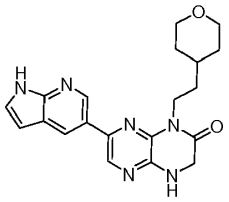
B. 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Un matraz se añadió 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,446 g, 1,380 mmol), 1-isopropil-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,490 g, 1,380 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,139 g, 0,152 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,092 g, 0,304 mmol), trietilamina (0,577 ml, 4,14 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se aclaró con metanol y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-80 % en hexanos, seguido de metanol al 0-10 % en diclorometano) para producir el producto deseado (0,40 g, 0,921 mmol, 66,7 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 435,5 $[M+1]^+$.

C. 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. A una mezcla agitada de 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,400 g, 0,921 mmol) en etanol (40 ml) a 50 °C se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,381 ml, 5,52 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC en nitrógeno durante 1 h. La suspensión se concentró a presión reducida y el sólido resultante se absorbió en dimetilsulfóxido y se purificó usando cromatografía de gel de sílice (metanol saturado en amoníaco al 0-10 % en diclorometano) para producir el compuesto del título (0,200 g, 0,571 mmol, 62,0 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón rojizo. ^{1}H RMN (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 (estrategia alternativa). Se combinó 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 eq.), bis(pinacolato)diboro (1 eq.), acetato potásico (3 eq.) y bis(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (0,01 eq.) en dioxano, se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 95 ºC en nitrógeno. Una dilución con acetato de etilo, filtración a través de Celite, concentración, trituración con acetato de etilo y hexanos, filtración y secado dieron lugar al éster de boronato con un 60 % de rendimiento. Se combinó 3-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilato de terc-butilo (1 eq.), 1-isopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1,2 eq.), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,05 eq.), carbonato sódico (3 eq.) en dimetil acetamida y agua (3:1). La mezcla se desgasificó y se calentó a 100 ºC durante una noche. Un tratamiento final estándar con acetato de etilo/agua y una posterior trituración en acetato de etilo dieron lugar al producto deseado con un 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



A. 2-(5-bromo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Se colocó 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo *(Véase el Ejemplo 6.B)* (1,0 g, 2,95 mmol) y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (0,381 g, 2,95 mmol) en un vial de microondas, se añadió dimetilsulfóxido (2 ml) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150 ºC durante 3600 s. La mezcla de reacción cruda se purificó usando cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 33 % en hexanos) para producir el compuesto del título (0,5 g, 1,3 mmol, 44 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 387,1 $[M]^+$, 389,1 $[M+2]^+$.

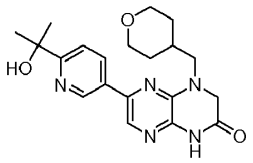
B. 7-bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 2-(5-bromo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (0,5 g, 1,291 mmol) y ácido clorhídrico (6 M en agua, 0,215 ml, 1,291 mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 100 ºC durante 2400 s. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 33 % en hexanos) para producir el compuesto del título (rendimiento cuantitativo). MS (ESI) *m/z* 341,1 $[M]^+$, 343,1 $[M+2]^+$.

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

D. 7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1,0 g, 2,352 mmol), 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,556 g, 2,82 mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,237 g, 0,259 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,158 g, 0,518 mmol) y trietilamina (0,984 ml, 7,06 mmol) en un tubo sellado, se añadió dimetilformamida (5 ml). Se extrajo la atmósfera del recipiente a vacío y se reemplazó con gas nitrógeno. La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo. El lavado y el filtrado se combinaron y se concentraron hasta casi sequedad. El sólido resultante se disolvió en metanol caliente, se filtró a través de Celite y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-80 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min). Las fracciones limpias se recogieron, se neutralizaron con hidróxido amónico y se concentraron hasta sequedad. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al compuesto del título (0,10 g, 0,264 mmol, 11,2 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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 $[M+1]^+$; pf 255-258 ºC

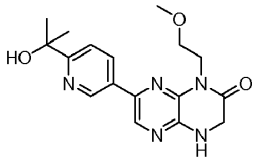
Ejemplo 16: 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona



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

B. 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 6-bromo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (35,98 g, 110 mmol), 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol *(véase el Ejemplo 5.E)* (33,0 g, 110 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (8,05 g, 11,00 mmol) en un tubo sellado y se suspendió en N,N-dimetilformamida (288 ml). A continuación la reacción se calentó hasta 125 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió ligeramente y se vertió aún caliente en una columna de gel de sílice y se purificó usando un Biotage SP1 ((metanol al 5 % en acetato de etilo) al 0-100 % en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo al 20 % en hexanos seguido de varios lavados con etanol desnaturalizado. El sólido ligeramente amarillo se secó a presión reducida para producir el compuesto deseado (15,08 g, 39,3 mmol, 35,8 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, 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 $[M+1]^+$; pf 268 - 269 ºC.

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

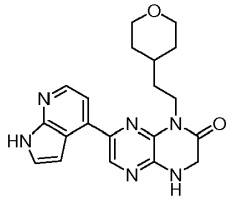


A. 7-bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se suspendió 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (*véase el Ejemplo 1.C)* (1 eq.), 2-metoxietanamina (1 eq.), diisopropiletilamina (3 eq.), en dimetilsulfóxido y se calentó en un reactor de microondas Emrys Biotage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

B. 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se suspendió 7-bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 eq.), 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol *(véase el Ejemplo 5.E)* (1 eq.) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,2 eq.) en dimetilformamida. La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 140 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a 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 ((metanol al 5 % en acetato de etilo) al 0-100 % en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles orgánicos se eliminaron a presión

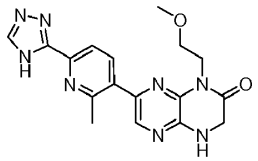
reducida. El sólido se trituró en acetato de etilo al 5 % en hexanos y se lavó con hexanos para producir el producto deseado con un rendimiento del 38 %. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,02 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (dd, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 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 [M+1]$^+$.

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



A. 7-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-3,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,3-b]pirazin-2-ona. Una mezcla de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona *(véase el Ejemplo 15.C)* (1 eq.), éster *terc*-butílico de ácido 4-bromo-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxílico (1 eq.), tris(dibencilidenoacetona) paladio (0,13 eq.), tri-o-tolilfosfina (0,25 eq.) y trietilamina (2,8 eq.) en dioxano anhidro se purgó, se desgasificó durante 2 min y se agitó a 95 ºC en nitrógeno durante 3-4 h. Tras completarse la reacción, conforme se indica por TLC, los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar lugar al producto deseado con un rendimiento del 35 %. MS (ESI) *m/z* 479,7 [M+1]$^+$. Se agitó 4-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo en una disolución de hidrocloruro metanólico a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, conforme se indica por TLC, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice para dar lugar al compuesto del título con un rendimiento del 63 %. ^{1}H RMN (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 [M+1]$^+$.

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



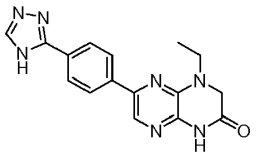
A. 1-(2-metoxietil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 7-bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona *(véase el Ejemplo17.A)* (0,5 g, 1,741 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (0,856 g, 2,61 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,201 g, 0,174 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se calentó a 140 ºC durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Ceite. El filtrado se concentró a presión reducida. Una cromatografía instantánea (acetato de etilo al 0-30 % en hexano) dio lugar al producto deseado en forma de aceite transparente (0,5 g, 1,34 mmol, 77 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 373,0[M+2]$^+$.

B. 1-(2-metoxietil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 1-(2-metoxietil)-7-(trimetilestannil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0,5 g, 1,348 mmol), 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,436 g, 1,348 mmol), tris(dibencilidinacetona) dipaladio(0) (0,123 g, 0,135 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,082 g, 0,270 mmol), trietilamina (0,584 ml, 4,04 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml) en un matraz sellable de 75 ml, se retiró la atmósfera del matraz y se reemplazó con nitrógeno. La mezcla se agitó a 130 ºC durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con metanol y dimetilsulfóxido, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa

(acetonitrilo al 10-30 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min). Las fracciones que contenían el producto limpio se hicieron pasar a través de una columna de extracción en fase sólida Phenomenex Strata-X-C. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol e hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto

se eluyó con el eluyente hidróxido amónico al 5 % en metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter etílico en hexano para preparar un polvo fino y se secó al vacío a 50 ºC para producir el producto deseado (0,05 g, 0,136 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (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. Una disolución de 2-bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (*véase el Ejemplo 4.A*) (1 eq.) y diisopropiletilamina (3 eq.) en acetonitrilo se añadió hidrocloruro de etanamina (1,05 eq.). La solución se dejó calentar hasta 70 ºC durante 30 min. La solución se condensó a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-75 % en hexanos) para producir el compuesto del título con un rendimiento del 36 %. MS (ESI) *m/z* 257,5 [M]$^+$, 259,4 [M+2]$^+$.

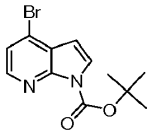
B. 4-etil-6-(4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinó 6-bromo-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1,1 eq.), 4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol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

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. Se trató 4-etil-6-(4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en etanol con cloruro de hidrógeno 2 N en dioxano. La solución se agitó a 75 ºC durante 1 h. La solución se condensó parcialmente y se enfrió. Se añadió etanol frío a la suspensión y el precipitado resultante se filtró y se lavó con más etanol frío, seguido de hexanos, para dar lugar al compuesto del título como una sal de hidrocloruro con un rendimiento del 82 %). ^{1}H RMN (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

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

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

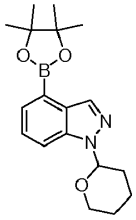


A. 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Una solución de anhídrido sulfónico de trifluorometilo (9,3 g, 33 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3 g, 22 mmol) y bromuro de tetrabutil amonio (10,8 g, 33 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) a 0 ºC. La mezcla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

B. 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo. Se agitó una mezcla de 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-

b]piridina (250 mg, 1,26 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (302 mg, 1,38 mmol), dimetil-piridin-4-il-amina (7,6 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (127 mg, 1,26 mmol) en cloruro de metileno anhidro (15 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completar la reacción, conforme se indica por TLC, se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 9-25 % en éter de petróleo) para dar lugar al producto deseado (230 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un aceite. MS (ESI) *m/z* 242,9 $[M-56+1]^+$

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

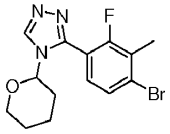


A. 4-bromo-1*H*-indazol. Una solución de 3-bromo-2-metilanilina (5 g, 27 mmol) en cloroformo (1 ml) se le añadió anhídrido acético (5 g, 27 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió acetato de potasio (0,75 g, 7,8 mmol) y nitrito de isoamilo (0,78 g, 58 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a 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 clorhídrico concentrado (1 ml) y se calentó a 50 ºC durante 2 h. Tras ser enfriada a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (50 %) hasta alcanzar pH = 10. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo) para producir el producto deseado (2,69 g, 34 % de rendimiento) en forma de sólido. MS (ESI): *m/z* 197,0 $[M+1]^+$.

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

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

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



A. 4-bromo-3-fluoro-2-metilanilina. Una disolución agitada de 3-fluoro-2-metilanilina (25 g, 200 mmol) en ácido acético (140 ml) a 0-5 ºC se le añadió bromuro de hidrógeno (100 ml, 200 mmol), después se añadió gota a gota lentamente dimetilsulfóxido (72 ml) (la reacción es exotérmica y a una temperatura superior a 5-15 ºC produce dibromoisómeros). La mezcla se agitó a 5-15 ºC durante 12 h (la mezcla se convirtió en una disolución transparente). La solución resultante se enfrió hasta 0 ºC y se neutralizó con hidróxido sódico y a continuación con bicarbonato sódico hasta obtener pH 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. Una cromatografía instantánea (acetato de etilo al 0-10 % en hexano) dio lugar al producto deseado en forma de un sólido blanco (23,3 g, 114 mmol, 57 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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).

B. 4-amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo. Se calentó una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-2-metilanilina (23 g, 113 mmol) y cianuro de cobre (20,19 g, 225 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) a 140 ºC durante 7 h. Una vez enfriada la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró y se vertió en un embudo de separación que contenía agua y acetato de etilo (1:1). Se separaron las capas y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Una cromatografía instantánea (acetato de etilo al 0-50 % en hexano) dio lugar al producto deseado (11,4 g, 76 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. ^{1}H RMN (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]$^+$.

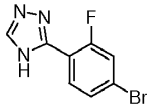
C. 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo. Una mezcla de dimetilsulfóxido (400 ml) y nitrito potásico (22,67 g, 266 mmol) se agitó para disolver el nitrito potásico y se añadió 4-amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (10 g, 66,6 mmol) y bromuro de cobre(I) (1,911 g, 13,32 mmol). Se añadió gota a gota una solución acuosa al 48 % de bromuro de hidrógeno (33 ml, 266 mmol), se diluyó con dimetilsulfóxido (200 ml), se añadió gota a gota y la reacción se agitó durante 2 h. Tras alcanzar una conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se neutralizó hasta pH 7 con hidróxido sódico concentrado frío. El sólido resultante se recogió mediante filtración para dar lugar al producto deseado (11,4 g, 53,3 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (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).

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

E. 3-(4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol. Se combinó 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzamida (11 g, 47,4 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación y se calentó a 55 ºC 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 lugar a un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. El residuo se diluyó con ácido acético (60 ml) a 0 ºC y se añadió monohidrato de hidracina (20 ml) gota a gota y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5 h. Tras alcanzar una conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se neutralizó hasta pH 7 con hidróxido sódico concentrado enfriado en hielo. Los sólidos resultantes fueron recogidos mediante filtración 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 lugar a un sólido puro marrón (4,3 g, 16,79 mmol, 35 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H RMN (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).

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 solución 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 ºC con un condensador de reflujo en nitrógeno durante 20 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea (acetato de etilo al 20-30-50 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar lugar al producto deseado (8,8 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 340,0 [M]$^+$

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

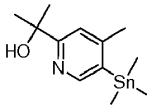


A. 4-bromo-2-fluorobenzamida. Una solución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (10,0 g, 50,0 mmol) en una mezcla de 70 ml de TFA (56,0 ml, 727 mmol)-ácido sulfúrico (14,0 ml, 263 mmol) (4:1 V/V) se agitó a 40 ºC durante 16 h. La reacción se vertió aún caliente sobre agua con hielo. El producto se precipitó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

B. 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol. Se combinó 4-bromo-2-fluorobenzamida (9,53 g, 43,7 mmol) y

dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (75,0 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se purgó con nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo a 85 ºC durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se secó al vacío para producir un aceite amarillo. El aceite se suspendió en ácido acético concentrado (75,0 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió gota a gota hidrato de hidracina (21,88 g, 437 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se vertió en caliente sobre hielo frío y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Los volátiles orgánicos fueron eliminados a presión reducida para dar lugar a 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol (7,20 g, 29,7 mmol, 68,1 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 241,9 $[M]^+$, 243,9 $[M+2]^+$.

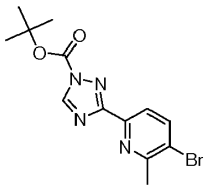
2-(4-metil-5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol



A. 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol. Se disolvió 2,5-dibromo-4-metilpiridina (4,0 g, 15,94 mmol) en tolueno (60,0 ml) y la reacción se enfrió a -78 ºC. Se añadió gota a gota butillitio (7,01 ml, 17,54 mmol) y la reacción se dejó agitando durante 30 min. A continuación se añadió acetona (4,69 ml, 63,8 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y se lavó con agua seguido de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El compuesto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para dar lugar a 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol (2,33 g, 10,13 mmol, 63,5 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 230,3 $[M]^+$, 232,3 $[M+2]^+$.

B. 2-(4-metil-5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol. Se añadió 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol (2,33 g, 10,13 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,045 g, 1,013 mmol) a un tubo a presión y se suspendió en 1,4-dioxano (33,8 ml). A continuación se añadió 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (2,99 ml, 12,15 mmol) y se calentó a 150 ºC durante 30 min. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Los volátiles orgánicos fueron eliminados a presión reducida seguido de una extracción en acetato de etilo (3 x 200 ml) y agua. Los volátiles orgánicos fueron eliminados a presión reducida y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna Biotage (acetato de etilo al 10-50 % en hexanos) para producir 2-(4-metil-5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (1,75 g, 5,57 mmol, 55,0 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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-triazol-1-carboxilato de terc-butilo



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

B. 5-bromo-6-metilpicolinohidrazonamida. Se equipó un matraz de fondo redondo de 500 ml de tres bocas con 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo (101,5 g, 0,515 mol), etanol (122 ml) e hidrato de hidracina (50 ml, 1,03 mol). La mezcla resultante, muy espesa, se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió más etanol (50 ml) y la mezcla se dejó agitar a lo largo de un fin de semana. La mezcla se filtró y se lavó con etanol frío (100 ml) y hexanos

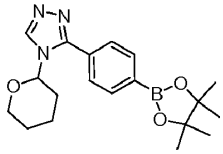
fríos (50 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío para dar lugar al producto (110 g, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

C. 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Se equipó un matraz de fondo redondo de 500 ml de tres bocas con un agitador mecánico, se conectó un termopar a un controlador de temperatura J-KEM y a un condensador de reflujo. El matraz se cargó con 5-bromo-6-metilpicolinohidrazonamida (100 g, 0,463 mmol) y ácido fórmico (250 ml). La solución resultante se calentó a 100 ºC y se agitó durante 48 h. El ácido fórmico se eliminó a presión reducida y la suspensión resultante se trató con agua (1,5 l) manteniendo una fuerte agitación. La mezcla se filtró y se lavó con agua (300 ml). Los sólidos fueron transferidos a un matraz de fondo redondo y tratados con agua (1 l) y una solución de hidróxido sódico 1 M hasta alcanzar pH 7. La mezcla se dejó agitando durante 30 min, se filtró, se lavó con agua (300 ml) y se secó en un horno de vacío a 30-35 ºC durante 48 h para producir el producto (96 g, 92 % de rendimiento) en 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. 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 añadió 3,4-dihidro-2H-piran (72,5 ml, 0,8 mol) y ácido metanosulfónico (3,2 ml). La mezcla se calentó a 65 ºC y la solución amarilla resultante se dejó agitando a 65 ºC durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó la reacción con trietilamina (23 ml), se concentró a presión reducida y se secó además en condiciones de alto vacío durante 1 h. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (250 ml) y la solución se añadió a agua (750 ml) manteniendo una fuerte agitación. Se añadió más acetonitrilo (80 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 1 h. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con acetonitrilo/agua 1:4 (800 ml) y se secaron en un horno de vacío durante 48 h para dar lugar al producto (110 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El producto se purificó además mediante purificación en un tapón de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 1:1) para dar lugar a 88 g de producto puro en forma de sólido blanco y 16,2 g de producto menos puro. MS (ESI) *m/z* 239,1 $[M]^+$, 241,1 $[M+2]^+$.

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



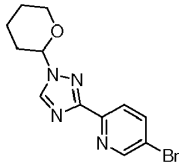
A. Hidrocloruro de 4-bromobenzimidato de etilo. Una disolución de 4-bromobenzonitrilo (17,65 g, 97 mmol) en etanol (500 ml) se acidificó con cloruro de hidrógeno gas a 0 ºC durante quince minutos. La solución se dejó agitando durante 16 h. La solución se condensó a presión reducida para dar lugar al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

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

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

D. 4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol. Se combinó 3-(4-bromofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (8,1 g, 26,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,67 g, 26,3 mmol) y acetato de potasio (10,32 g, 105 mmol) en dimetilformamida (100 ml). La solución se purgó con gas nitrógeno durante 2 minutos. A continuación se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1,07 g, 1,31 mmol) y la solución se calentó a 100 ºC durante 16 h. La solución se filtró a través de celite y el filtrado se condensó a presión reducida para dar lugar a un aceite oscuro. El aceite se purificó mediante cromatografía Biotage (acetato de etilo al 0-70 % en hexanos) para producir un sólido tras secado. El sólido se diluyó con hexanos, se sometió a ultrasonidos, se filtró y se secó para dar lugar al compuesto del título (7,1 g, 20,0 mmol, 71 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 356,5 $[M+1]^+$.

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

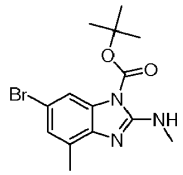


A. (E)-5-bromo-N-((dimetilamino)metilen)picolinamida. Una solución de 5-bromopicolinamida (0,500 g, 2,49 mmol) y dimetilacetal de dimetilformamida (20 ml), se calentó a 85 ºC durante 3 h. La reacción se concentró y el producto se usó directamente en la siguiente etapa (0,604 g, 95 % de rendimiento).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

B. 5-bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Una solución de (E)-5-bromo-N-((dimetilamino)metilen)picolinamida (0,604 mg, 2,36 mmol) e hidracina (2,12 g, 66,1 mmol) se agitó a 25 ºC durante 3 h. La reacción se concentró y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar lugar al 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. Una solución de 5-bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,342 mg, 1,52 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (0,256 g, 3,04 mmol) y ácido 4-metilbencensulfónico (0,058 g, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano se calentó a 75 ºC durante 6 h. La reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en columna Biotage (metanol al 0-20 % en diclorometano) para producir el producto semilimpio en forma de aceite (0,614 g, 1,9 mmol, rendimiento de > 100 %). Este material se usó sin ninguna purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 309,4 $[M]^+$, 311,1 $[M+2]^+$.

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

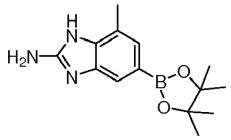


A. (6-bromo-4-metilbencimidazol-2-il)-N-metilamina. Se añadió isotiocianatometano (0,055 g, 0,746 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) lentamente gota a gota a una solución agitada de 5-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina (0,150 g, 0,746 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) a 0 ºC. Se retiró el baño frío, la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,157 g, 0,821 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se calentó a 40 ºC a lo largo de una noche. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-50 % + TFA al 0,1 % en H_2O + TFA al 0,1 %, a lo largo de 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y la mayoría del disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió acetonitrilo y la mezcla resultante se cargó en una columna de intercambio iónico Strata. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol e hidróxido amónico al 5 % en metanol. El producto se eluyó con el hidróxido amónico al 5 % en metanol y se concentró a presión reducida y se secó en condiciones de alto vacío para dar lugar al producto deseado (0,128 g, 0,53 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido céreo amarillento. 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 combinó (6-bromo-4-metilbencimidazol-2-il)-N-metilamina (0,128 g, 0,533 mmol), diisopropiletilamina (0,464 ml, 2,67 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,349 g, 1,599 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se

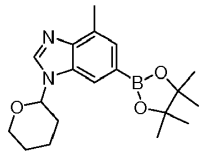
tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla resultante se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron usando cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-30 % en hexanos) para dar lugar al producto deseado (0,092 g, 0,27 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido céreo amarillo. MS (ESI) *m/z* 340 $[M]^+$, 342 $[M+2]^+$.

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



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

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



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

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

5.2 <u>EJEMPLOS BIOLÓGICOS</u> (descritos como referencia)

5.2.1 <u>Ensayos bioquímicos</u>

<u>Ensayo mTOR HTR-FRET.</u> A continuación se muestra un ejemplo de ensayo que puede usarse para determinar la actividad de inhibición de mTOR de un compuesto de ensayo. Los compuestos de heteroarilo se disolvieron en DMSO y se prepararon como soluciones madre 10 mM que se diluyeron apropiadamente para los experimentos. Los reactivos se prepararon de la siguiente manera:

"Tampón TOR simple" (usado para diluir la fracción TOR alta en glicerol): Tris 10 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,1 %, DTT 1 mM. En este tampón se diluyó mTOR de Invitrogen (n.º de cat. PR8683A) hasta una concentración de ensayo de 0,200 µg/ml.

Solución ATP/sustrato: ATP 0,075 mM, $MnCl_2$12,5 mM, Hepes 50 mM, pH 7,4, β-GOP 50 mM, Microcistina LR 250 nM, EDTA 0,25 mM, DTT 5 mM y 3,5 µg/ml de GST-p70S6.

Solución de reactivo de detección: HEPES 50 mM, pH 7,4, Triton X-100 al 0,01 %, BSA al 0,01 %, EDTA 0,1 mM, 12,7 µg/ml de Cy5-αGST de Amersham (n.º de cat. PA92002V), 9 ng/ml de α-fosfo p70S6 (Thr389) (Monoclonal de ratón de señalización celular n.º 9206L), 627 ng/ml de α-ratón Lance Eu (Perkin Elmer n.º cat. AD0077).

A 20 µl del tampón mTor simple se añaden 0,5 µl de compuesto de ensayo en DMSO. Para iniciar la reacción, se añadieron 5 µl de solución de ATP/sustrato a 20 µl de la solución tampón TOR simple (control) y a la solución compuesta preparada anteriormente. El análisis se detuvo después de 60 min añadiendo 5 µl de una solución de EDTA 60 mM; después se añadieron 10 µl de solución de reactivo de detección y la mezcla se dejó reposar durante al menos 2 horas antes de la lectura en un lector de microplacas Perkin-Elmer Envision ajustado para detectar TR-FRET en LANCE Eu (excitación a 320 nm y emisión a 495/520 nm).

Ensayos PI3K alfa y gamma. Los ensayos PI3K alfa y gamma se llevaron a cabo usando los procedimientos descritos en el kit de ensayo Millipore PI3K (n.º de cat. 33-017). Las enzimas PI3K alfa y gamma fueron obtenidas en Invitrogen (n.º de cat. PV4788 y PV4786).

Los compuestos de heteroarilo seleccionados tienen, o se espera que tengan, una CI_{50} inferior a 10 µM en este ensayo, teniendo algunos compuestos una CI_{50} por debajo de 1 µM, y teniendo otros una CI_{50} inferior a 0,10 µM.

Ensayo DNA-PK. Los ensayos de DNA-PK se llevaron a cabo usando los procedimientos suministrados en el kit de ensayo Promega DNA-PK (n.º de cat. V7870). La enzima DNA-PK se adquirió en Promega (Promega n.º de cat. V5811).

Los compuestos de heteroarilo seleccionados tienen, o se espera que tengan, una CI_{50} inferior a 10 µM en este ensayo, teniendo algunos compuestos una CI_{50} por debajo de 1 µM, y teniendo otros una CI_{50} inferior a 0,10 µM.

5.2.2 Ensayos basados en células

Ensayo de MesoEscala de PC-3 p-S6 y p-Akt. A continuación se presenta un ejemplo de un ensayo que puede usarse para determinar la actividad anticancerígena de un compuesto de ensayo. Se usó PC-3, una estirpe celular de adenocarcinoma de próstata (n.º CRL-1435) en el ensayo de MesoEscala pS6. Las células se cultivaron en Kaighns F-12 suplementado con suero bovino fetal al 10 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Se usaron los siguientes tampones: Tampón de lisis Tris completo (para un uso de 10 ml: 100 µl de inhibidor de fosfatasa I (100 X solución madre), 100 µl de inhibidor de fosfatasa II (100 X solución madre), 1 comprimido de Complete Mini (libre de EDTA), 40 µl de PMSF, todo mezclado intensivamente durante 5 minutos a temperatura ambiente); 1X tampón de lavado Tris (para un uso de 250 ml; 25 ml de tampón de lavado Tris 10X, 225 ml de agua desionizada, almacenado a temperatura ambiente); solución de bloqueo de MSD-A (para un uso de 20 ml: 20 ml de tampón de lavado Tris 1X y 600 mg de bloqueador de MSD A, almacenado en hielo); tampón de dilución de anticuerpos (para un uso de 3 ml: 1 ml de solución de bloqueo A, 1,82 ml de tampón de lavado Tris 1X, 150 µl de bloqueador de MSD D-M al 2 %, 30 µl de bloqueador de MSD D-R al 10 %, almacenado en hielo).

El primer día por la tarde se sembraron las células en placas de cultivo celular de fondo plano de 96 pocillos a una concentración de 20.000 células/pocillo en 180 µl de volumen. El 2º día por la mañana, se diluyeron los compuestos de ensayo hasta la concentración deseada y se añadieron a las células. Las células fueron tratadas con el compuesto durante 1 hora a 37 ºC, con un 5 % de CO_2. El medio se retiró cuidadosamente y se añadieron 50 µl de tampón de lisis Tris 1X a cada pocillo, y la placa se llevó a un agitador a 4 ºC durante 1 hora para lisar las células. Se usaron 35 µl de lisado de cada pocillo para evaluar los niveles de p-S6 usando el protocolo descrito en el manual del kit de lisado de célula entera MA6000 Phospho-S6RP (Ser235/236) n.º K110DFD-3. Se evaluó el lisado para determinar los niveles de p-Akt usando el protocolo descrito en el manual del kit de lisado de célula entera MA6000 Phospho-Akt (Ser4730) (n.º K111CAD-3). Se realizó la lectura de la placa en un lector de placas Sector Imager. Los valores de CI_{50} fueron calculados a partir de las curvas de dosis-respuesta.

Los compuestos de heteroarilo presentan, o es de esperar que presenten, una CI_{50} inferior a 10 µM en este ensayo,

presentando algunos compuestos una CI_{50} por debajo de 1 μM, y presentando otros una CI_{50} por debajo de 0,10 μM.

Ensayos de traslocalización de Btk-PH, Akt-PH y FoxO-EGFP.A continuación se presenta un ejemplo de un ensayo que puede usarse para determinar la actividad anticancerígena de un compuesto de ensayo. Se cultivaron células BTK-PH_CHO (Bioimage C007A) en Nut.MixF-12-Ham suplementado con suero bovino fetal al 10 %, penicilina/estreptomicina al 1 %, 0,5 mg/ml de geneticina y DMSO al 0,25 %. Las células fueron sembradas en una placa con una concentración de 12.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo transparente y pared negra. Después de 24 horas de incubación, las células fueron lavadas con tampón de lavado celular e incubadas durante 1 hora con tampón de lavado celular. A continuación, las células fueron tratadas con los compuestos de control/ensayo e IGF-1 (factor-1 de crecimiento de tipo insulina) durante 4 minutos a temperatura ambiente. Después las células fueron fijadas, lavadas y teñidas con Hoescht en PBS que contenía un 0,5 % de Triton X-100. Las placas fueron selladas y después leídas en Cellomics después de 30 minutos. Se cultivaron células Akt-PH_CHO (Bioimage C006A) en el mismo medio que las células BTK-PH_CHO. Las células fueron sembradas en placa con 10.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo transparente negro. El resto del protocolo fue idéntico al del ensayo Btk-PH (como se ha indicado antes). Las estirpes celulares U-2 OS transfectadas establemente con la construcción FoxO-EGFP fue un regalo de Gary Chiang, Burnham Institute, La Jolla. Las células se cultivaron en DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Las células fueron sembradas en placa con 20.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo transparente negro. Tras una noche de incubación, las células fueron tratadas con los compuestos de control/ensayo e incubadas durante 2 horas. Las células fueron fijadas, lavadas y teñidas con Hoescht. Después las placas fueron lavadas con PBS tres veces y a continuación se añadieron a cada pocillo 100 μl de PBS. La placa se cubrió con un cubreobjetos transparente. La placa se leyó en Cellomics y se calcularon los valores de CI_{50} en comparación con Wortmannina.

Los compuestos de heteroarilo seleccionados tienen, o se espera que tengan, una CI_{50} inferior a 30 μM en este ensayo, teniendo algunos compuestos una CI_{50} por debajo de 1 μM, y teniendo otros una CI_{50} inferior a 0,10 μM.

Ensayo de proliferación celular. A continuación, se presenta un ejemplo de un ensayo que puede usarse para determinar la actividad anticancerígena de un compuesto de ensayo. El ensayo se usó para cuantificar la proliferación celular en base a la medición de la actividad metabólica a través de la reducción de sales de tetrazolio en sales de formazona. Se usó WST-1 (n.º de cat. de Roche 11 644 807 001) para medir la proliferación de células PC-3. Las células PC-3 fueron sembradas en placa en 180 μl de medio de crecimiento (F-12 Kaighns' suplementado con suero bovino fetal al 10 % y penicilina/estreptomicina al 1 %) en 3.000 células por pocillo. Las células sembradas en placa fueron incubadas durante una noche en CO_2 al 5 % a 37 ºC. Los compuestos de diluyeron en DMSO a partir de una solución madre 10 mM y después en medio F-12 Kaighns. Se añadieron a las células en la placa de 96 pocillos 20 μl de diluciones de compuesto que incluyen el control de DMSO por triplicado. Las células fueron incubadas con compuesto durante 3 días en un CO_2 al 5 % a 37 ºC. Se añadieron 20 μl de WST-1 a cada pocillo. Las placas fueron incubadas durante dos horas en CO_2 al 5 % a 37 ºC. Las placas fueron leídas en un lector de placas Victor 2 multilabel (Perkin Elmer) a 450 nm. Se calcularon los valores de CI_{50} en comparación con el control de DMSO.

Los compuestos de heteroarilo presentan, o es de esperar que presenten, una CI_{50} inferior a 30 μM en este ensayo, presentando algunos compuestos una CI_{50} por debajo de 1 μM, y presentando otros una CI_{50} por debajo de 0,10 μM.

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

Los compuestos de heteroarilo presentan, o es de esperar que presenten, una CI_{50} inferior a 30 μM en este ensayo, presentando algunos compuestos una CI_{50} por debajo de 1 μM, y presentando otros una CI_{50} por debajo de 0,10 μM.

5.2.3 Modelos in vivo.

Modelo de hipersensibilidad de tipo retardado (DHT). En el día 0, se sensibilizaron ratones CD-1 usando oxazolona al 3 %, pincelados en el abdomen afeitado (sensibilización). En el día 5, se pinceló la oreja derecha con oxazolona al 1 % y la oreja izquierda se pinceló con vehículo (acetona:aceite de oliva) (exposición). El tratamiento con el compuesto

se inició un día antes de la etapa de exposición con oxazolona al 1 %. Los compuestos fueron administrados oral, intraperitoneal o intravenosamente, usando una o dos dosis diarias durante la duración del estudio. En el día 6 (24 h después de la exposición) la oreja derecha de los animales no tratados mostró rojez (eritema) e inflamación (edema). Las orejas de los animales tratados con el compuesto fueron evaluadas 24, 48 y 72 h tras la exposición. Se determinaron las diferencias entre el espesor de la oreja derecha y la izquierda, que indica el desarrollo de DTH, mediante mediciones con microcalibre.

En este modelo, los compuestos de heteroarilo tienen, o es de esperar que tengan, un valor de DE_{50} de <100 mg/kg, teniendo algunos compuestos una DE_{50} de <10 mg/kg y otros una DE_{50} de <1 mg/kg.

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

Algunas de las estirpes celulares de cáncer humano típicas que se usaron o que pueden usarse en los anteriores modelos de xenoinjerto son: las estirpes celulares MDA MB-231, MCF7, MDA-MB-435 y T-47D para el cáncer de mama; las estirpes celulares KM 12, HCT-15, COLO 205, HCT 116 y HT29 para el cáncer de colon; las estirpes celulares NCI-H460 y A549 para el cáncer de pulmón; las estirpes celulares CRW22, LNCAP, PC-3 y DU-145 para el cáncer de próstata; las estirpes celulares LOX-IMVI y A375 para melanoma; las estirpes celulares SK-O V-3 y A2780 para cáncer de ovario; y las estirpes celulares CAKI-I, A498 y SN12C para cáncer renal; y la estirpe celular U-87MG para cáncer de glioma.

En resumen, a los ratones SCID se les administraron dosis de los compuestos que varían entre, por ejemplo, 100 mg/kg y 0,1 mg/kg con diferentes pautas de dosificación, que incluyen, pero no se limitan a, qd, q2d, q3d, q5d y bid. Los compuestos se formularon, por ejemplo, en CMC al 0,5 %/Tween al 0,25 % y se administraron oralmente. Se administraron dosis a los ratones durante 21 días y se realizaron mediciones del volumen tumoral cada tres días. Los ejemplos de modelos de xenoinjerto evaluados incluyeron los modelos PC-3, HCT-116, A549, MDA MB-231 y U-87MG.

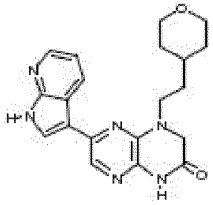
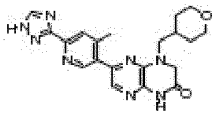
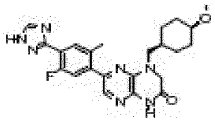
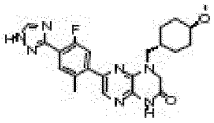
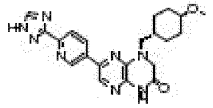
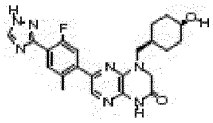
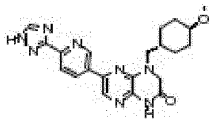
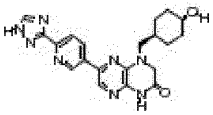
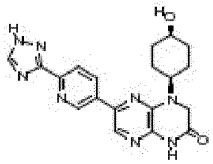
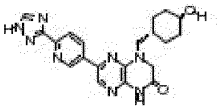
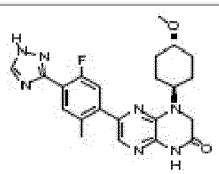
En este modelo, los compuestos de heteroarilo tienen, o es de esperar que tengan, un valor de DE_{50} de <100 mg/kg, teniendo algunos compuestos una DE_{50} de <10 mg/kg y otros una DE_{50} de <1 mg/kg.

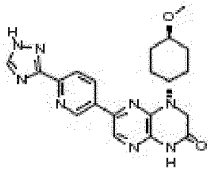
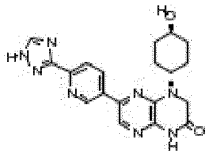
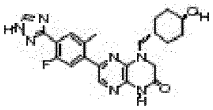
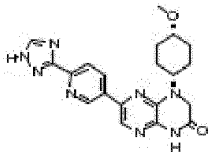
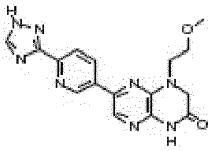
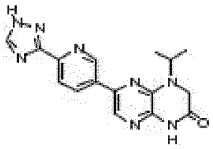
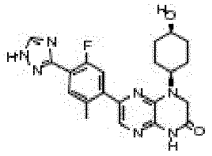
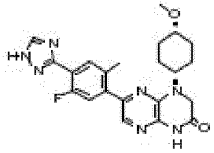
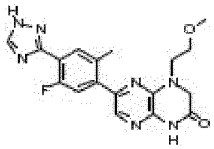
5.3 ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS DE HETEROARILO

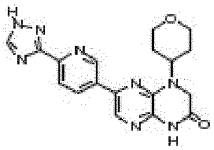
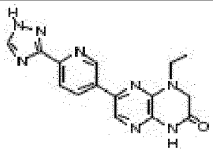
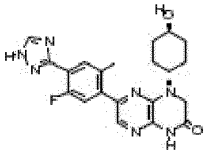
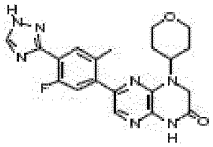
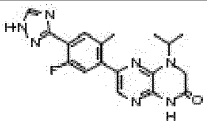
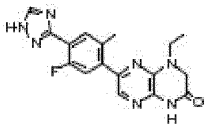
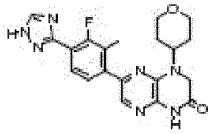
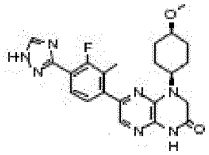
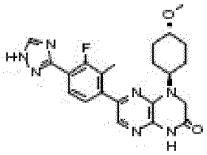
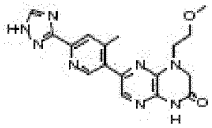
(descrita como referencia)

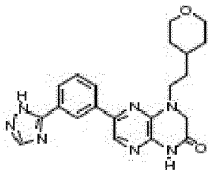
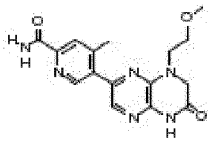
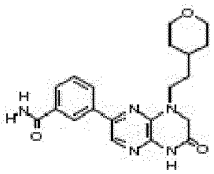
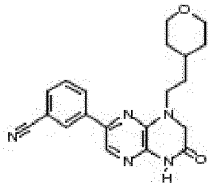
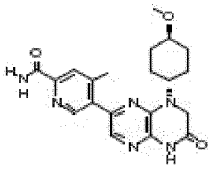
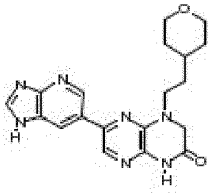
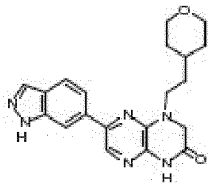
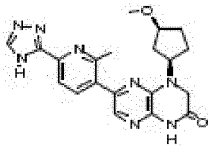
Cada uno de los compuestos de la Tabla 1 fueron evaluados en el ensayo de mTor HTR-FRET y se observó que presentaban actividad en el mismo, mostrando todos los compuestos una CI_{50} inferior a 10 µM en el ensayo, mostrando algunos compuestos una CI_{50} de entre 0,005 nM y 250 nM (Nivel de Actividad D), mostrando otros una CI_{50} de entre 250 nM y 500 nM (Nivel de Actividad C), mostrando otros una CI_{50} de entre 500 nM y 1 µM (Nivel de Actividad B), y mostrando otros una CI_{50} de entre 1 µM y 10 µM (Nivel de Actividad A).

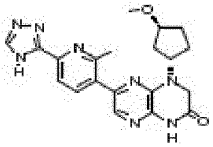
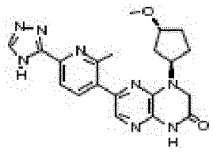
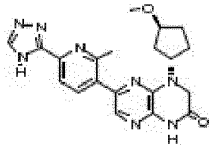
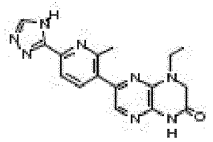
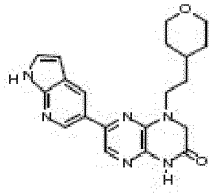
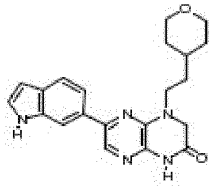
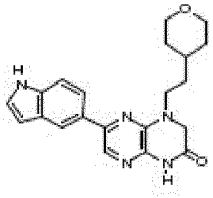
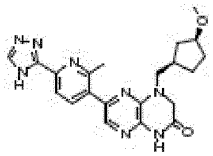
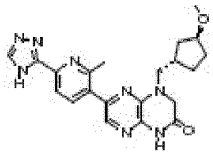
Tabla 1

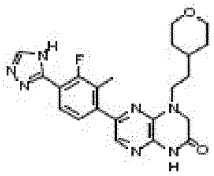
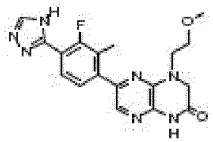
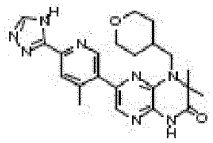
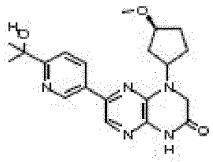
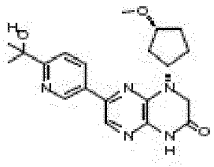
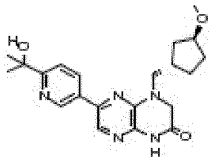
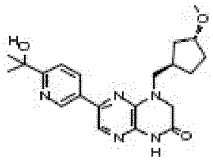
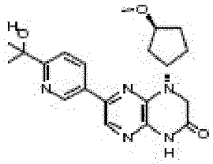
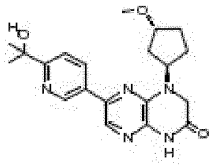
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
1		6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,3 $[M+1]^+$	D
2		6-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,1 $[M+1]^+$	D
3		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	452,2 $[M+1]^+$	D
4		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	452,2 $[M+1]^+$	D
5		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,3 $[M+1]^+$	D
6		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	438,1 $[M+1]^+$	D
7		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	421,2 $[M+1]^+$	D
8		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	407,1 $[M+1]^+$	D
9		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	393,2 $[M+1]^+$	D
10		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	407,3 $[M+1]^+$	D
11		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	438,2 $[M+1]^+$	D

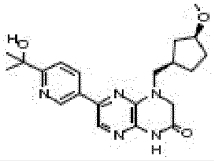
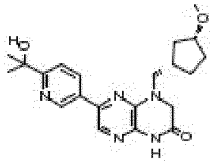
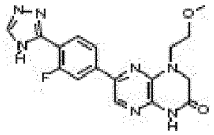
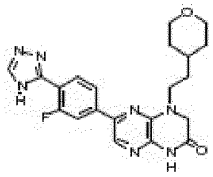
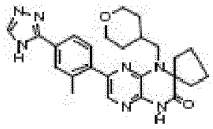
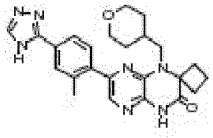
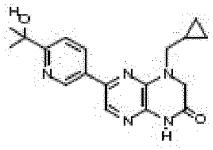
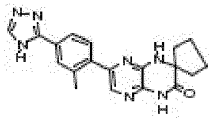
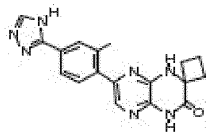
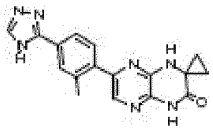
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
12		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,2 $[M+1]^+$	D
13		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	393,2 $[M+1]^+$	D
14		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	438,2 $[M+1]^+$	D
15		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	407,3 $[M+1]^+$	D
16		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	353,2 $[M+1]^+$	D
17		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	337,1 $[M+1]^+$	D
18		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,2 $[M+1]^+$	D
19		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,3 $[M+1]^+$	D
20		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 $[M+1]^+$	D

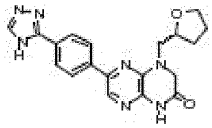
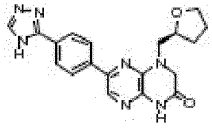
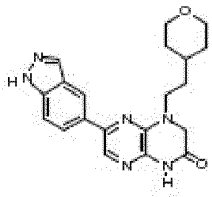
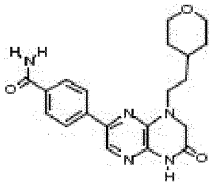
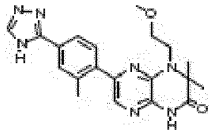
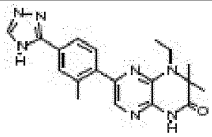
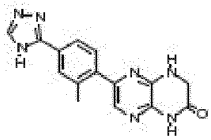
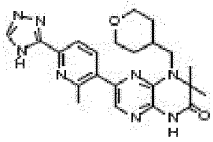
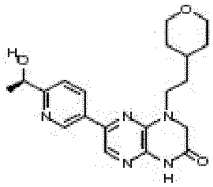
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
21		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,1 $[M+1]^+$	D
22		6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	323,1 $[M+1]^+$	D
23		6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,2 $[M+1]^+$	D
24		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	410,1 $[M+1]^+$	D
25		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	368,1 $[M+1]^+$	D
26		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	354,2 $[M+1]^+$	D
27		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	409,7 $[M+1]^+$	D
28		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	437,7 $[M+1]^+$	D
29		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	438,0 $[M+1]^+$	D
30		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	367,4 $[M+1]^+$	D

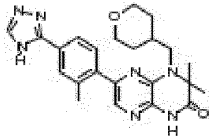
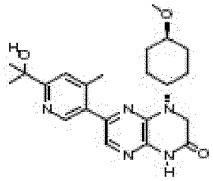
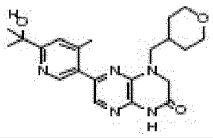
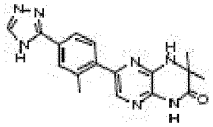
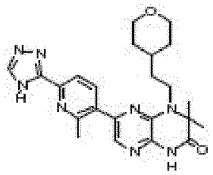
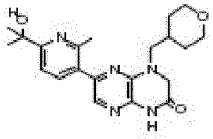
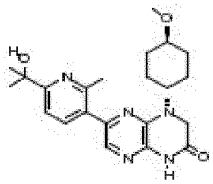
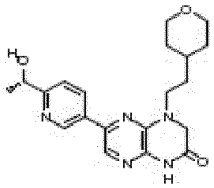
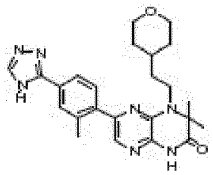
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
31		6-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	406,2 $[M+1]^+$	A
32		5-(8-(2-metoxietil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida	397,4 $[M+1]^+$	D
33		3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida	382,1 $[M+1]^+$	B
34		3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzonitrilo	364,8 $[M+1]^+$	B
35		*5*-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida	397,4 $[M+1]^+$	D
36		6-(1H-imidazo [4,5-b]piridin-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	380,2 $[M+1]^+$	B
37		6-(1H-indazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,5 $[M+1]^+$	A
38		4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 $[M+1]^+$	D

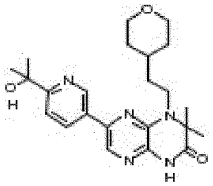
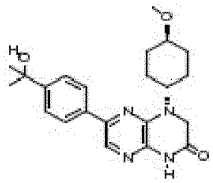
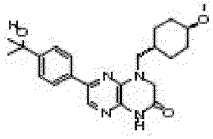
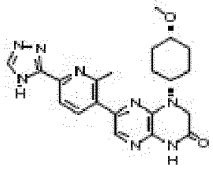
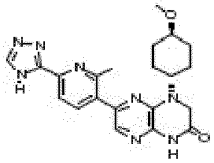
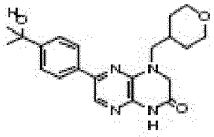
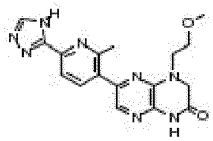
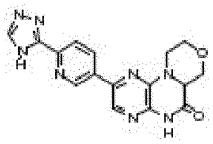
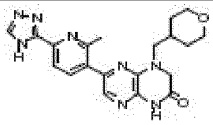
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
39		4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 $[M+1]^+$	D
40		4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 $[M+1]^+$	D
41		4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 $[M+1]^+$	D
42		4-etil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	337,7 $[M+1]^+$	D
43		6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 $[M+1]^+$	D
44		6-(1H-indol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,1 $[M+1]^+$	C
45		6-(1H-indol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,1 $[M+1]^+$	D
46		4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,2 $[M+1]^+$	D
47		4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,2 $[M+1]^+$	D

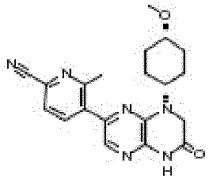
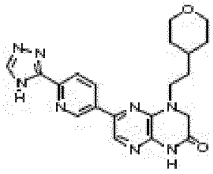
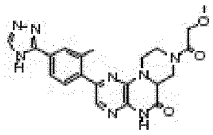
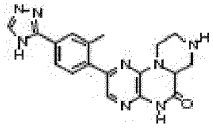
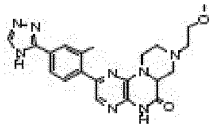
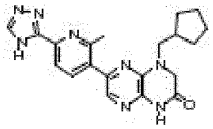
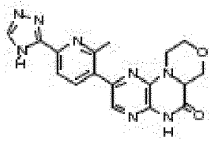
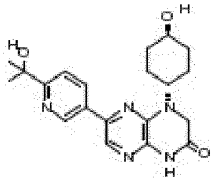
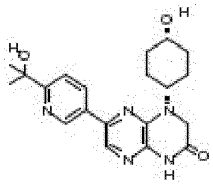
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
48		6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,3 $[M+1]^+$	D
49		6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 $[M+1]^+$	D
50		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	435,3 $[M+1]^+$	D
51		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 $[M+1]^+$	D
52		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 $[M+1]^+$	D
53		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 $[M+1]^+$	D
54		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 $[M+1]^+$	D
55		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 $[M+1]^+$	A
56		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 $[M+1]^+$	D

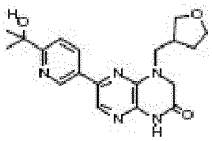
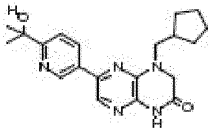
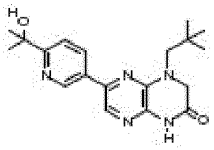
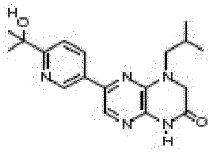
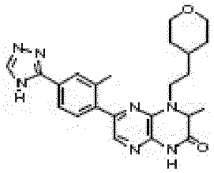
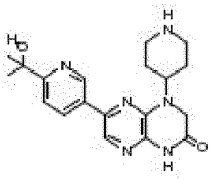
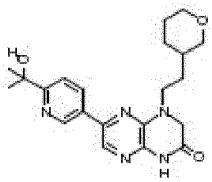
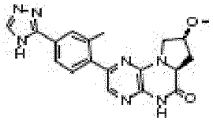
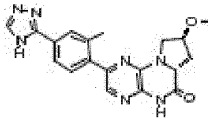
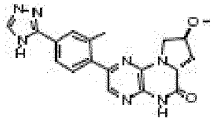
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
57		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 $[M+1]^+$	D
58		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 $[M+1]^+$	D
59		6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,2 $[M+1]^+$	D
60		6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,3 $[M+1]^+$	D
61		7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona	460,4 $[M+1]^+$	D
62		7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1 'H-espiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona	446,4 $[M+1]^+$	D
63		4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	340,2 $[M+1]^+$	C
64		7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona	362,3 $[M+1]^+$	C
65		7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona	348,2 $[M+1]^+$	C
66		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	334,2 $[M+1]^+$	D

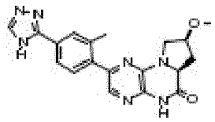
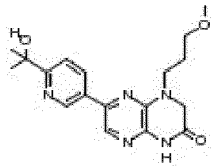
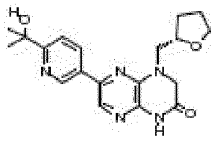
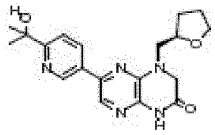
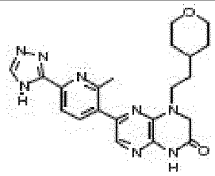
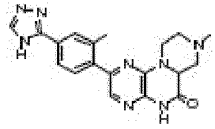
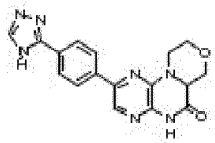
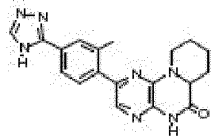
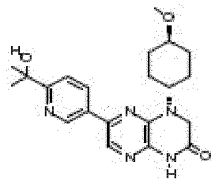
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
67		(R)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,1 $[M+1]^+$.	D
68		(S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,1 $[M+1]^+$	D
69		6-(1H-indazol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,0 $[M+1]^+$	C
70		4-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida	382,5 $[M+1]^+$	A
71		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	394,2 $[M+1]^+$	D
72		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	364,2 $[M+1]^+$	D
73		6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	308,1 $[M+1]^+$	C
74		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	435,3 $[M+1]^+$	D
75		(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	384,3 $[M+1]^+$	D

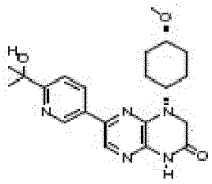
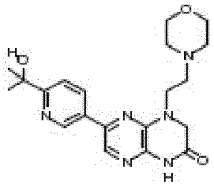
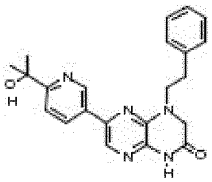
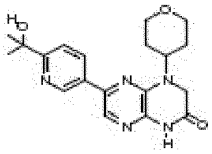
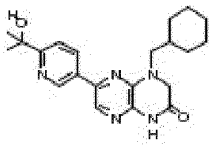
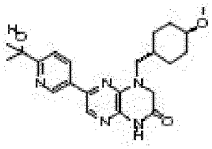
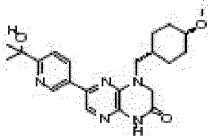
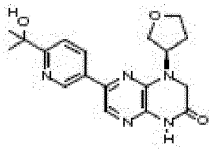
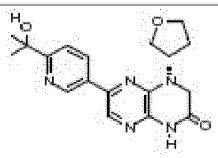
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
76		3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	434,2 $[M+1]^+$	D
77		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,4 $[M+1]^+$	D
78		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 [M+1]	D
79		3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	336,2 $[M+1]^+$	C
80		3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	449,2 $[M+1]^+$	D
81		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,5 $[M+1]^+$	D
82		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,5 $[M+1]^+$	C
83		(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	384,3 $[M+1]^+$	C
84		3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	448,3 $[M+1]^+$	D

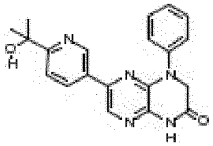
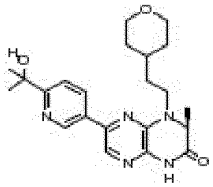
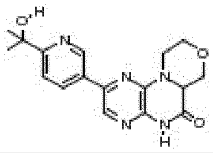
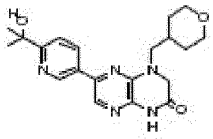
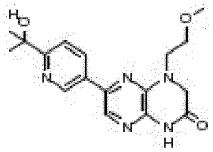
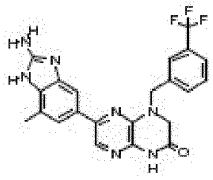
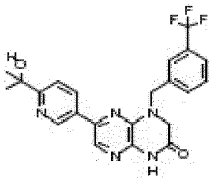
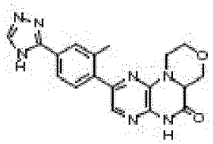
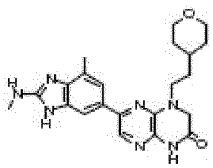
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
85		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	426,3$^+$ [M+1]	B
86		6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	397,2 [M+1]$^+$	D
87		6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	411,3 [M+1]$^+$	C
88		4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,2 [M+1]$^+$	D
89		4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,0 [M+1]$^+$	D
90		6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	383,3 [M+1]$^+$	D
91		4-(2-metoxietil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	367,5 [M+1]$^+$	D
92		9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	351,5 [M+1]$^+$	B
93		6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,8 [M+1]$^+$	C

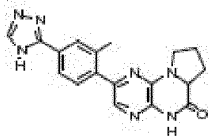
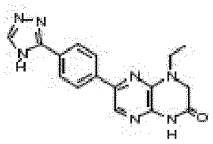
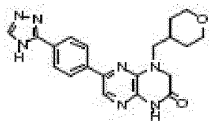
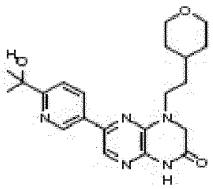
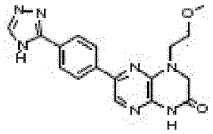
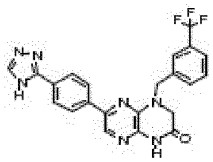
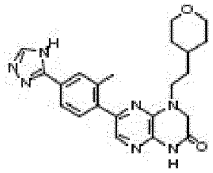
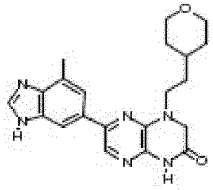
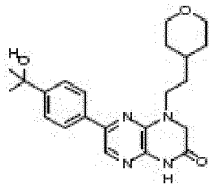
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
94		5-(8-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-6-metilpicolinonitrilo	379,2 $[M+1]^+$	A
95		6-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 $[M+1]^+$	D
96		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxiacetil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	435,3 $[M+1]^+$	D
97		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	363,2 $[M+1]^+$	D
98		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxietil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	421,4	C
99		4-(ciclopentilmetil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	391,8 $[M+1]^+$	D
100		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	365,5 $[M+1]^+$	C
101		4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 $[M+1]^+$	D
102		4-(cis-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 $[M+1]^+$	C

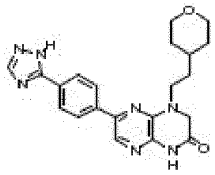
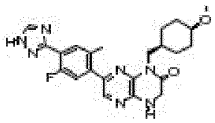
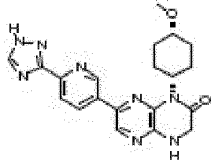
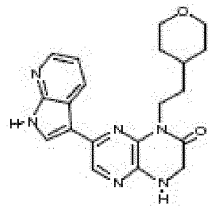
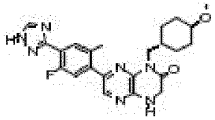
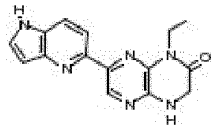
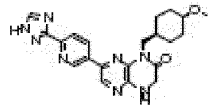
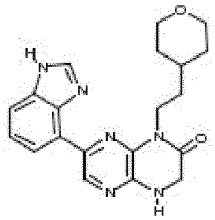
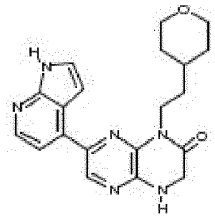
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
103		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 $[M+1]^+$	B
104		4-(ciclopentilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	368,1 $[M+1]^+$	D
105		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-neopentil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	356,1 $[M+1]^+$	C
106		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-isobutil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	342,2 $[M+1]^+$	B
107		3-metil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	434,1 $[M+1]^+$	D
108		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	369,3 $[M+1]^+$	A
109		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,1 $[M+1]^+$	D
110		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(3aS,2R)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	378,2 $[M+1]^+$	N/A
111		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2R,3aR)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	378,2 $[M+1]^+$	N/A
112		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aR)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	378,2 $[M+1]^+$	D

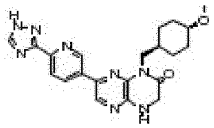
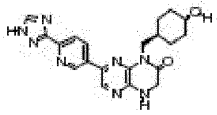
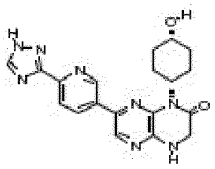
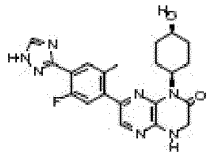
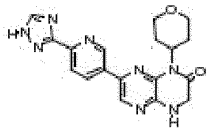
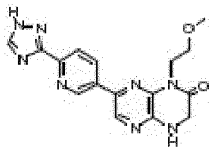
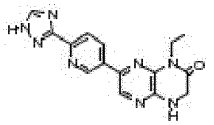
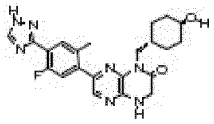
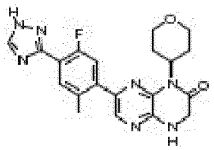
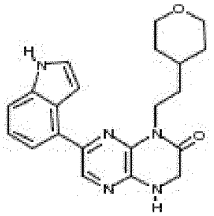
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
113		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aS)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	378,2 $[M+1]^+$	C
114		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	358,4 $[M+1]^+$	A
115		(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 $[M+1]^+$	A
116		(R)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 $[M+1]^+$	B
117		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	421,1 $[M+1]^+$	D
118		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-metil-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	377,4 $[M+1]^+$	B
119		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	350,5 $[M+1]^+$	D
120		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperidino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	362,1 $[M+1]^+$	D
121		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 $[M+1]^+$	D

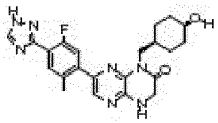
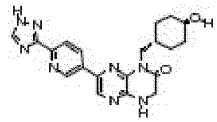
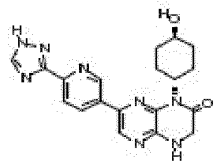
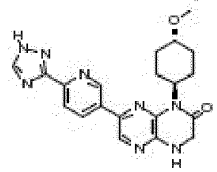
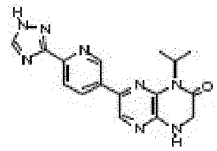
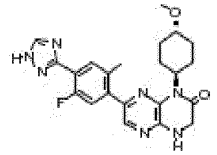
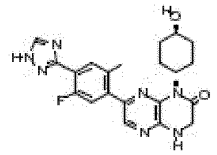
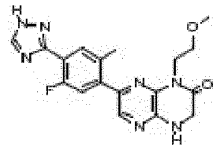
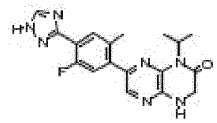
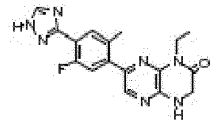
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
122		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,2 $[M+1]^+$	C
123		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	399,2 $[M+1]^+$	A
124		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenetil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	390,2 $[M+1]^+$	C
125		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 $[M+1]^+$	B
126		4-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	382,3 $[M+1]^+$	D
127		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,2 $[M+1]^+$	D
128		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,2 $[M+1]^+$	D
129		(R)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	356,2 $[M+1]^+$	B
130		(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	356,1 $[M+1]^+$	B

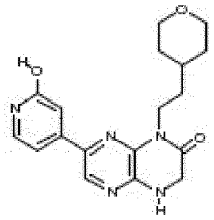
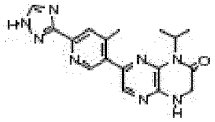
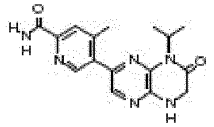
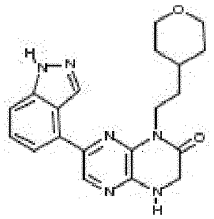
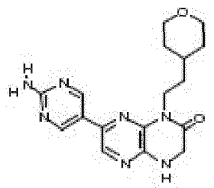
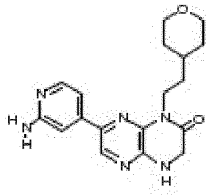
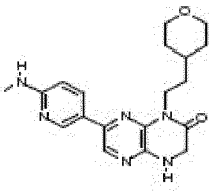
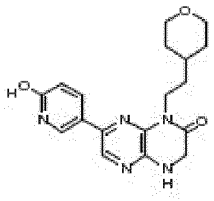
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
131		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	362,1 $[M+1]^+$	D
132		(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,3 $[M+1]^+$	D
133		9-[6-(1-hidroxi-isopropil)-3-piridil]-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	342,0 $[M+1]^+$	B
134		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 $[M+1]^+$	C
135		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	344,1 $[M+1]^+$	A
136		6-(2-amino-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	454,4 $[M+1]^+$	B
137		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	444,4 $[M+1]^+$	D
138		9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona	364 $[M+1]^+$	D
139		6-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	422,2 $[M+1]^+$	D

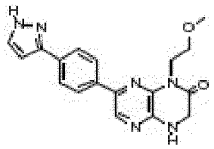
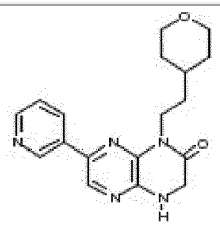
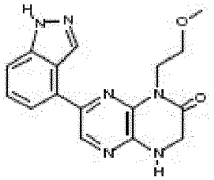
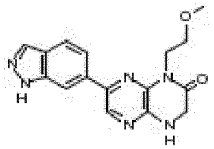
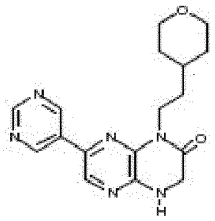
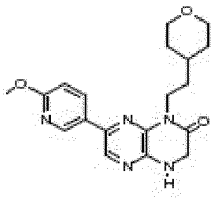
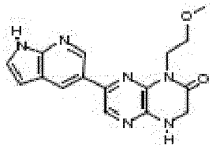
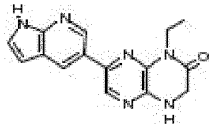
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
140		8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona	348,3 $[M+1]^+$	D
141		6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	322,2 $[M+1]^+$	C
142		6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	392,3 $[M+1]^+$	D
143		6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 $[M+1]^+$	D
144		6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-ona	352,2 $[M+1]^+$	D
145		6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	420,3 $[M+1]^+$	D
146		6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	420,3 $[M+1]^+$	D
147		6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	393,3 $[M+1]^+$	B
148		6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	397,2 $[M+1]^+$	D

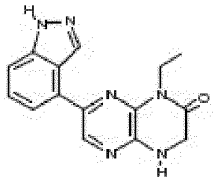
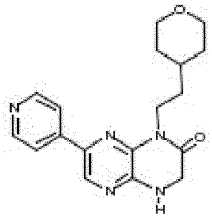
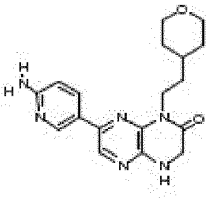
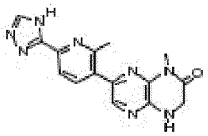
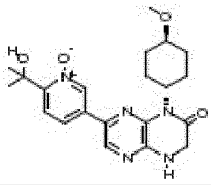
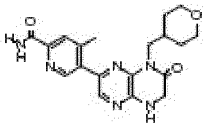
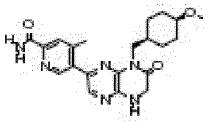
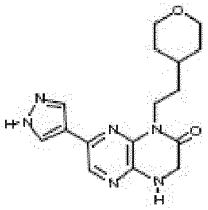
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
149		6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	406,2 $[M+1]^+$	D
150		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	452,3 $[M+1]^+$	D
151		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	407,3 $[M+1]^+$	D
152		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	379,1 $[M+1]^+$	D
153		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(1 H)-ona	452,3 $[M+1]^+$	D
154		1-etil-7-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	295,1 $[M+1]^+$	A
155		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,4 $[M+1]^+$	D
156		7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 $[M+1]^+$	B
157		7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 $[M+1]^+$	D

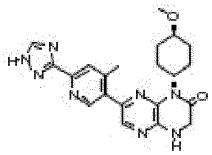
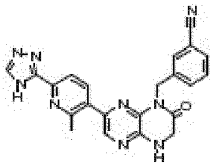
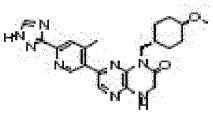
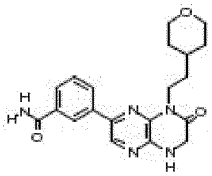
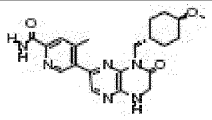
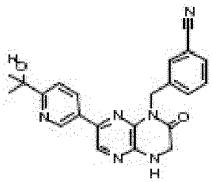
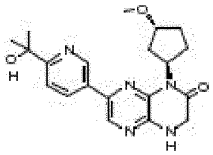
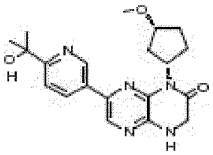
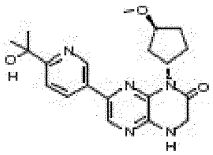
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
158		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,3 $[M+1]^+$	D
159		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,2 $[M+1]^+$	D
160		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	393,3 $[M+1]^+$	D
161		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	424,2 $[M+1]^+$	D
162		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 $[M+1]^+$	D
163		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	353,2 $[M+1]^+$	D
164		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	323,2 $[M+1]^+$	D
165		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,1 $[M+1]^+$	D
166		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	410,3 $[M+1]^+$	D
167		7-(1H-indol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,2 $[M+1]^+$	C

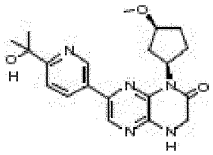
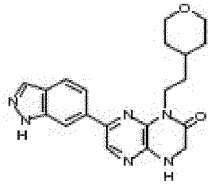
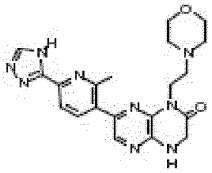
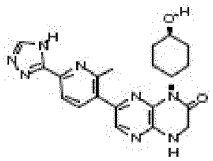
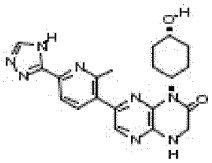
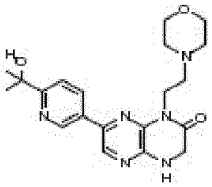
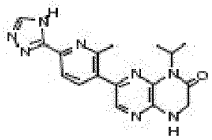
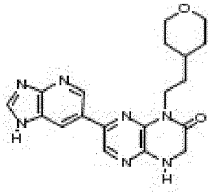
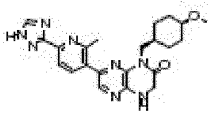
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
168		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,2 $[M+1]^+$	D
169		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,1 $[M+1]^+$	D
170		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	393,2 $[M+1]^+$	D
171		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	407,3 $[M+1]^+$	D
172		7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	337,1 $[M+1]^+$	D
173		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	438,3 $[M+1]^+$	D
174		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,3 $[M+1]^+$	D
175		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	368,2 $[M+1]^+$	D
176		7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	323,2 $[M+1]^+$	D
177		1-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	354,2 $[M+1]^+$	D

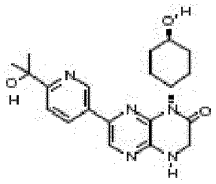
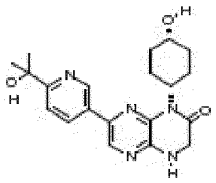
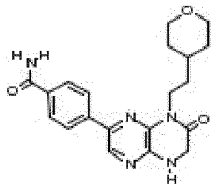
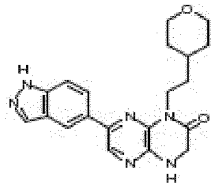
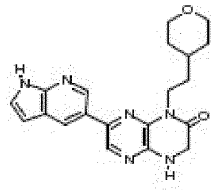
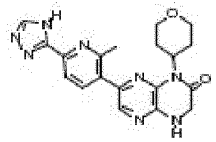
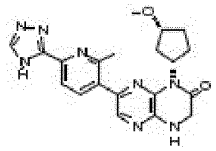
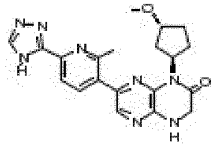
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
178		7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-ona	356,1 $[M+1]^+$	B
179		1-isopropil-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	351,4 $[M+1]^+$	D
180		5-(8-isopropil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida	327,4 $[M+1]^+$	D
181		7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 $[M+1]^+$	D
182		7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-ona	355,1 $[M+1]^+$	C
183		7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-ona	355,2 $[M+1]^+$	B
184		7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	369,3 $[M+1]^+$	D
185		7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	356,2 $[M+1]^+$	A

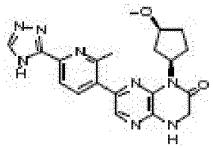
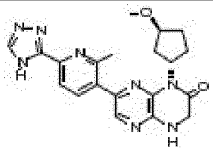
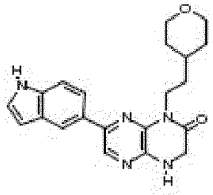
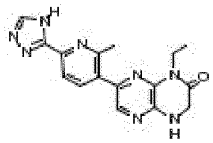
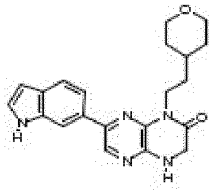
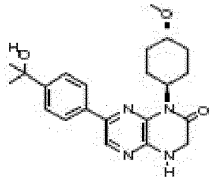
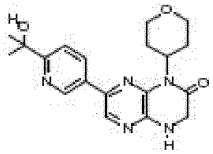
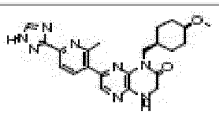
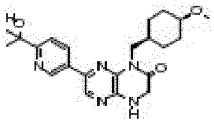
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
186		7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	351,3 $[M+1]^+$	D
187		7-(piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	340,1 $[M+1]^+$	B
188		7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	325,0 $[M+1]^+$	A
189		7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	324,7 $[M+1]^+$	A
190		7-(pirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3- b]pirazin-2(1H)-ona	341,2 $[M+1]^+$	A
191		7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,2 $[M+1]^+$	B
192		1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	325,0 $[M+1]^+$	D
193		1-etil-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	295,2 $[M+1]^+$	C

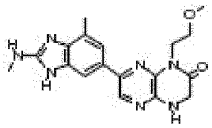
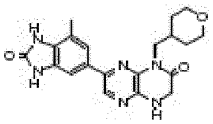
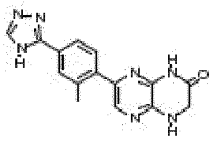
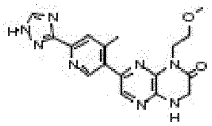
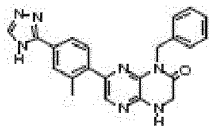
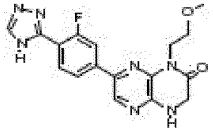
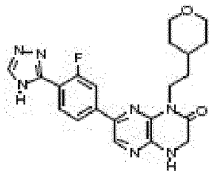
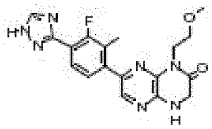
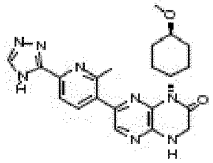
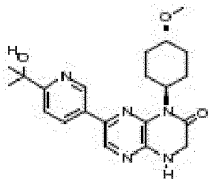
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
194		1-etil-7-(1H-indazol-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	295,2 $[M+1]^+$	A
195		7-(piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	340,2 $[M+1]^+$	A
196		7-(6-aminopiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	355,1 $[M+1]^+$	D
197		1-metil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	323,3 $[M+1]^+$	D
198		1-óxido de 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina	414,2 $[M+1]^+$	A
199		4-metil-5-(7-oxo-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)picolinamida	383,4 $[M+1]^+$	A
200		5-(8-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida	411,5 $[M+1]^+$	A
201		7-(1H-pirazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	329,4 $[M+1]^+$	A

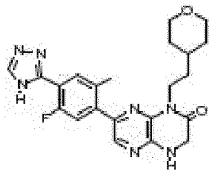
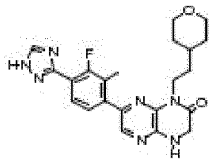
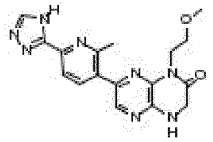
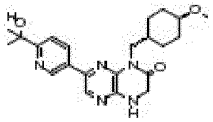
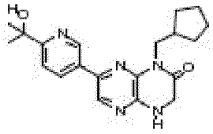
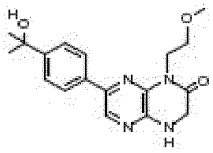
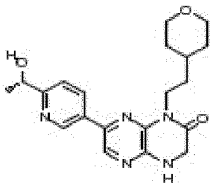
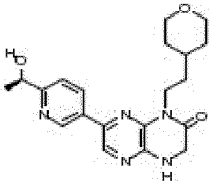
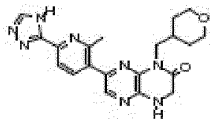
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
202		1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,5 $[M+1]^+$	D
203		3-((7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo	424,0 $[M+1]^+$	D
204		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	435,5 $[M+1]^+$	D
205		3-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida	382,1 $[M+1]^+$	A
206		5-(8-((*trans*--4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida	411,5 $[M+1]^+$	A
207		3-((7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo	401,2 $[M+1]^+$	D
208		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 $[M+1]^+$	D
209		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,1$[M+1]^+$	D
210		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,1$[M+1]^+$	D

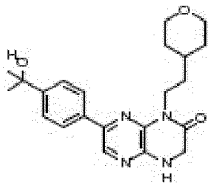
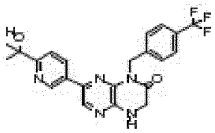
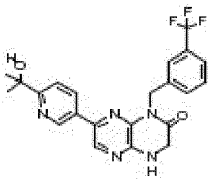
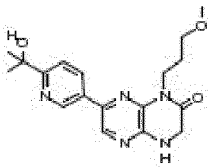
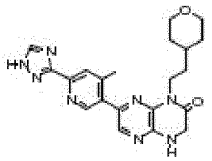
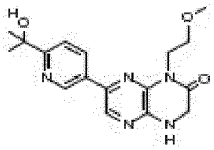
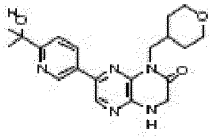
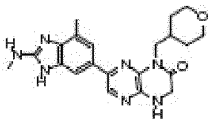
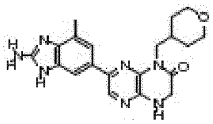
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
211		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,1[M+1]$^+$	D
212		7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 [M+1]$^+$	D
213		7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	422,2 [M+1]$^+$	D
214		1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1]$^+$	D
215		1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,3 [M+1]$^+$	D
216		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	399,2 [M+1]$^+$	D
217		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	351,5 [M+1]$^+$	D
218		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	380,2 [M+1]$^+$	A
219		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	435,5 [M+1]	D

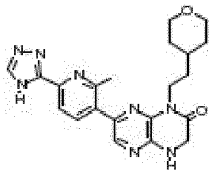
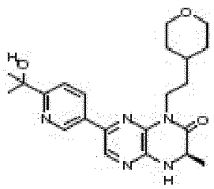
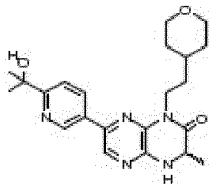
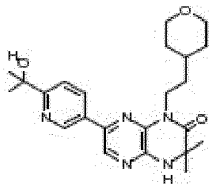
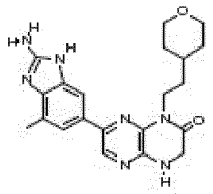
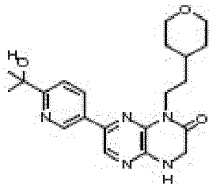
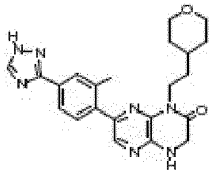
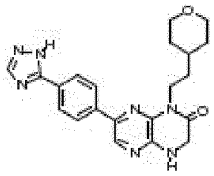
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
220		1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 $[M+1]^+$	D
221		1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,2 $[M+1]^+$	D
222		4-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida	382,3 $[M+1]^+$	D
223		7-(1H-indazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	379,2 $[M+1]^+$	B
224		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	379,2 $[M+1]^+$	D
225		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	393,2 $[M+1]^+$	D
226		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	407,5 $[M+1]^+$	D
227		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	407,5 $[M+1]^+$	D

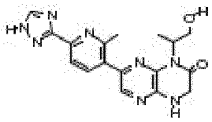
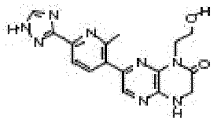
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
228		1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,5 $[M+1]^+$	D
229		1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	407,5 $[M+1]^+$	D
230		7-(1H-indol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,2 $[M+1]^+$	D
231		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	337,6 $[M+1]^+$	D
232		7-(1H-indol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	378,2 $[M+1]^+$	C
233		7-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(*trans*--4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	397,2 $[M+1]^+$	D
234		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,2 $[M+1]^+$	B
235		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	435,4 [M+1]	D
236		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,3 $[M+1]^+$	D

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
237		1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	368,3 $[M+1]^+$	D
238		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	395,2 $[M+1]^+$	B
239		7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	308,3 $[M+1]^+$	D
240		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	367,4 $[M+1]^+$	D
241		1-bencil-7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 $[M+1]^+$	D
242		7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	370,3 $[M+1]^+$	D
243		7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	424,2 $[M+1]^+$	D
244		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	384,5 $[M+1]^+$	D
245		1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,2 $[M+1]^+$	D
246		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,3 $[M+1]^+$	D

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
247		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	438,3 $[M+1]^+$	D
248		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	438,6 $[M+1]^+$	D
249		1-(2-metoxietil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	367,2 $[M+1]^+$	D
250		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,3 $[M+1]^+$	D
251		1-(ciclopentilmetil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)pirid'n-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	368,3 $[M+1]^+$	B
252		7-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	343,2 $[M+1]^+$	A
253		(S)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 $[M+1]^+$	D
254		(R)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 $[M+1]^+$	D
255		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	407,3 $[M+1]^+$	D

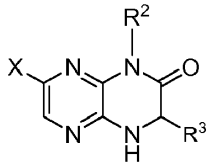
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
256		7-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	397,2 $[M+1]^+$	D
257		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	444,3 $[M+1]^+$	D
258		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	444,2 $[M+1]^+$	D
259		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	358,2 $[M+1]^+$	D
260		7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	421,4 $[M+1]^+$	D
261		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	344,3 $[M+1]^+$	A
262		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	384,3 $[M+1]^+$	A
263		7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	408,3 $[M+1]^+$	D
264		7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	394,2 $[M+1]^+$	D

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
265		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	421,1 $[M+1]^+$	D
266		(R)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,5 $[M+1]^+$	B
267		(S)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	412,5 $[M+1]^+$	B
268		7-(6-(2-hidroxipropan-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	426,5 $[M+1]^+$	D
269		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	408,5 $[M+1]^+$	D
270		7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2Hpiran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	398,4 $[M+1]^+$	D
271		7-(2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2Hpiran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	420,4 $[M+1]^+$	D
272		7-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	406,0 $[M+1]^+$	D

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.
273		1-(1-hidroxipropan-2-il)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	N/A	D
274		1-(2-hidroxietil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona	353,3 $[M+1]^+$	D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



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

X es Br, o $Sn(CH_3)_3$;
R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido; y
R^3 es H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es Br.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es cicloalquilo sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde dicho cicloalquilo sustituido es ciclohexilo sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde dicho ciclohexilo sustituido es ciclohexilo sustituido con alcoxi.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde dicho ciclohexilo sustituido con alcoxi es ciclohexilo sustituido con metoxi.