SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

T=F=6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 15-005756- -00000-0000

Fecha: 2015-01-13 16:13:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-079058- -00010-0000

Fecha: 2015-01-13 16:13:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

DELEGATURA PROPIEDAD

División de Nuevas Cre

SOLICITUD

PATENTE DE INV

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TITULO** _____

_____

_____

_____

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** _____

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 15-005756- -00000-0000

Fecha: 2015-01-13 16:13:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-079058- -00010-0000

Fecha: 2015-01-13 16:13:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

AS. 130.636

DIRECCIÓN DE NUE
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y F

T=F=6

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
US	4550 Towne Centre Court, 92121, CA	San Diego

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☒ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO — 80.410.337 — 57492
Apellidos y Nombre **Documento de identificación** **Tarjeta profesional**

Dirección y domicilio		Ciudad
Calle 70 A #4–41		Bogotá, D.C.
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificaciones@bc.com.co	742-2200	744-2200

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente:	Expediente: 12 079.058	Expediente:
De:	De:	De:
A:	A:	A:

5. Anexos

Comprobante de pago No. 15 - 002275 Fecha: Enero 07 de 2015

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
- ☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

7. Firma

Nombre y apellidos	Firma
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
C.C 80.410.337	Tarjeta Profesional 57492

P 130636

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 002275

Bogotá D.C., Enero 07 de 2015 - 17:13:32

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	2093	07/01/2015		37.233.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 15-005756- -00000-0000

Fecha: 2015-01-13 16:13:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

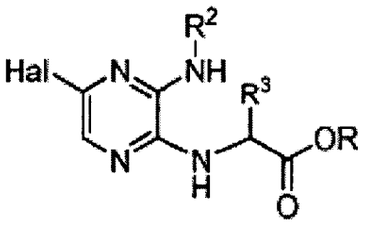
No. 12-079058- -00010-0000

Fecha: 2015-01-13 16:13:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

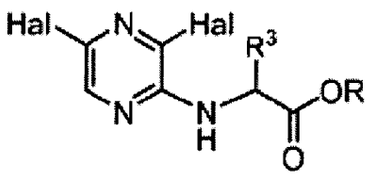
2

1. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VII),



(VII)

el método que comprende contactar un compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

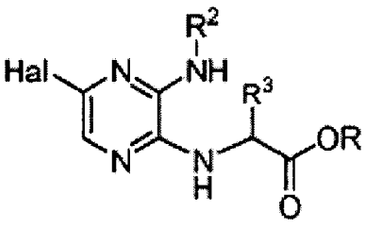
con R^2-NH_2 en un solvente, opcionalmente en presencia de una base, en donde dicho contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proveer un compuesto de la fórmula (VII), en donde Hal es un halógeno.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el solvente es dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la base es trietilamina o diisopropiletilamina.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el halógeno es Br.

5. Un compuesto que tiene la fórmula (VII):



(VII)

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

Hal es un halógeno;

R es H o alquilo de C_{1-4}, o la sal de metal alcalino del carboxilato;

R^2 es H, alquilo de 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; y

R^3 es H, o un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 15 / 1 / 13 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	12-79058	010	
2	15- 5756	0	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD ✓
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El cd anexo contiene: 6 archivos en formato PDF, los cuales son procesados y subidos al sistema

Claudia

MÉTODOS DE SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS DE HETEROARILO

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de E.U.A. No. 61/254,917, presentada el 26 de octubre de 2009 y solicitud provisional de E.U.A. No. 61/328,480, presentada el 27 de abril de 2010, los contenidos enteros de las cuales se incorporan a la presente por referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

En la presente se proveen procesos que por lo general se refieren al campo de síntesis y purificación química, y más específicamente a métodos de síntesis y/o purificación de ciertos compuestos de heteroarilo.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La conexión entre fosforilación de proteína anormal y la causa o consecuencia de enfermedades ha sido conocida por más de 20 años. Por consiguiente, las proteínas quinasas se han convertido en un grupo muy importante de objetivos de fármaco. Ver Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de proteína quinasa han sido usados clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo diabetes y embolia. Ver Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001).

La aclaración de la complejidad de caminos de proteína quinasa y la complejidad de la relación e interacción entre las varias proteínas quinasas y caminos de quinasa resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteína quinasa que tienen actividad benéfica en múltiples quinasas o múltiples caminos de quinasa. Por consiguiente, permanece una necesidad por nuevos moduladores de quinasa.

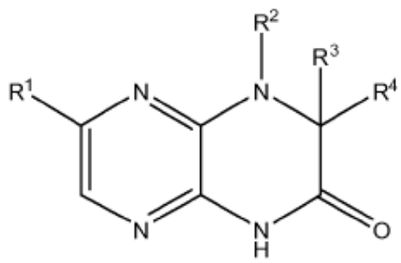
La proteína llamada mTOR (objetivo de mamífero de rapamicina), que también es llamado FRAP, RAFTI o RAPT1), es una proteína quinasa de 2549 aminoácidos Ser/Thr, que ha mostrado ser una de las proteínas más críticas en el camino mTOR/PI3K/Akt que regula crecimiento y proliferación celular. Georgakis y Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 61(1):131-140 (2006). mTOR existe dentro de dos

complejos, mTORC1 y mTORC2. mTORC1 es sensible a análogos de rapamicina (tales como temsirolimus o everolimus) y mTORC2 es en gran manera insensible a rapamicina. Varios inhibidores de mTOR han sido o están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer. Temsirolimus fue aprobado para usarse en carcinoma celular renal en 2007 y everolimus fue aprobado en 2009 para pacientes con carcinoma celular renal que han progresado en inhibidores receptores de factor de crecimiento endotelial vascular. Además, sirolimus fue aprobado en 1999 para la profilaxis de rechazo a trasplante renal. El éxito clínico interesante pero limitado de estos compuestos mTORC1 demuestra la utilidad de inhibidores mTOR en el tratamiento de cáncer y rechazo a trasplante, y el potencial aumentado para compuestos con actividad inhibidora de mTORC1 y mTORC2.

La cita o identificación de cualquier referencia en la sección 2 de esta solicitud no se debe considerar como una admisión de que la referencia es técnica anterior de la presente solicitud.

3. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

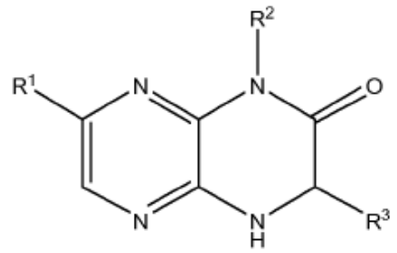
En la presente se proveen métodos de preparar compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1-R^4 son como se define en la presente.

Además en la presente se proveen métodos de preparar compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1, R^2 y R^3 son como se define en la presente.

Además en la presente se proveen intermediarios químicos útiles en los métodos provistos en la presente.

Los compuestos de la fórmula (I) y (II), o sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos (cada uno siendo referido en la presente como “Compuestos de heteroarilo”), son útiles para tratar o prevenir cáncer, condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y condiciones cardiovasculares, y condiciones tratables o prevenibles por inhibición de un camino de quinasa, por ejemplo, el camino mTOR/PI3K/Akt.

Las presentes modalidades se pueden entender mejor por referencia a la descripción detallada y ejemplos, que deben ejemplificar las modalidades no limitantes.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

4.1 DEFINICIONES

Un grupo “alquilo” es un hidrocarburo saturado, parcialmente saturado o insaturado de cadena recta o no cíclico ramificado teniendo de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunas modalidades, de 1 a 6, 1 a 4, ó 2 a 6 átomos de carbono. Grupos alquilo representativos incluyen –metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y –n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen –isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo, -*ter*-butilo, -isopentilo, -2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. 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 $–CH_2C≡C(CH_7CH_3)$, entre otros. Cuando los grupos alquilo descritos en la presente se dice son “sustituidos”, pueden ser sustituidos con cualquier sustituto o sustitutos como aquellos encontrados en los compuestos ejemplares y modalidades descritos en la presente, 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; hidroxil-amina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); $B(OH)_2$ o O(alquil)aminocarbonilo. Un grupo alquilo puede ser sustituido o no sustituido.

Un grupo “cicloalquilo” es un grupo alquilo saturado, parcialmente saturado o insaturado cíclico de 3 a 10 átomos de carbono teniendo un anillo cíclico único o múltiples anillos condensados o en puente que pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas modalidades, el grupo ciclo-alquilo tiene 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras modalidades el número de átomos de carbono de anillo varía de 3 a 5, 3 a 6, ó 3 a 7. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, por medio de ejemplo, estructuras de anillo únicas tales como ciclopropilo, ciclo-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclo-propilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o estructuras múltiples o de anillo en puente tal como adamantilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclo-hexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Dichos grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, por medio de ejemplo, ciclohexanona y similares.

Un grupo “arilo” es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono teniendo un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). En algunas modalidades, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otros 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 ser sustituido o no sustituido. La frase “grupos arilo” también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillo aromáticos-alifáticos fusionados (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

Un grupo “heteroarilo” es un sistema de anillo de arilo teniendo uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillo heteroaromático, en

donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo contienen 5 a 6 átomos de anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas modalidades, el sistema de anillo de heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como 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, triazolo-piridilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotia-diazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

Un “heterociclilo” es un cicloalquilo aromático (también referido como heteroarilo) o no aromático en donde uno a cuatro de los átomos de carbono de anillo son independientemente reemplazados con un heteroátomo a partir del grupo que consiste de O, S y N. En algunas modalidades, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros de anillo, mientras que otros dichos grupos tienen 3 a 5, 3 a 6, ó 3 a 8 miembros de anillo. También se pueden unir heterociclilos a otros grupos en un átomo de anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillo insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. La frase heterociclilo incluye especies de anillo fusionado, incluyendo aquellas que comprenden grupos aromáticos fusionados y no aromáticos, tales como, por ejemplo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillo policíclicos en puente que contienen un heteroátomo tal como, pero sin limitación a, quinuclidilo. Ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, grupo 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 (pirrolo-piridilo), indazolilo, indolizinilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benztiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo; por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, o 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, dihidro-benzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidro-indolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidro-benzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo y tetrahidro-quinolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden ser mono-sustituidos y sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitación a, grupos piridilo o morfolinilo, que son 2-, 3-, 4-, 5- ó 6-sustituidos, o disustituidos con varios sustitutos tales como aquellos enlistados más adelante.

Un grupo “cicloalquilalquilo” es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo son definidos antes. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos se pueden sustituir en el alquilo, el cicloalquilo, o tanto las porciones de 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 ser mono-sustituidos o sustituidos más de una vez.

Un grupo “aralquilo” es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en donde alquilo y arilo son definidos antes. Los grupos aralquilo sustituidos se pueden sustituir en el alquilo, el arilo, o tanto las porciones de alquilo como arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo fusionados tal como 4-etil-indanilo.

Un grupo “heterociclilalquilo” es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, en donde alquilo y heterociclilo son definidos antes. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos se pueden sustituir en el alquilo, el heterociclilo, o tanto las porciones de alquilo como heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilalquilo

representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etilmorfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridina-3-il metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, tetrahidrofuran-2-il metilo, tetrahidro-2-il etilo e indol-2-il propilo.

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

Un grupo “hidroxialquilo” es un grupo alquilo como se describió antes sustituido con uno o más grupos hidroxi.

Un grupo “alcoxi” es –O-(alquilo), en donde alquilo es definido antes.

Un grupo “alcoxialquilo” es –(alquil)-O-(alquilo), en donde alquilo es definido antes.

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

Un grupo “alquilamino” es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o $–N(alquilo)_2$, en donde cada alquilo es independientemente como es definido antes.

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 $–C(O)NH_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente un alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo sustituido o no sustituido o grupo heterociclilo como se define en la presente.

Un grupo “acilamino” es un radical de la fórmula: $-NHC(O)(R^{\#})$ o $–N(alquil)C(O)(R^{\#})$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ son independientemente como se definió antes.

Un grupo “alquilsulfonilamino” es un radical de la fórmula: $-NHSO_2(R^{\#})$ o $–N(alquil)SO_2(R^{\#})$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ son definidos antes.

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 $–NH(CO)NHR^{\#}$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ son independientemente como se definió antes.

Cuando los grupos descritos en la presente, con la excepción de grupo alquilo, se dice son “sustituidos”, se pueden sustituir con cualquier sustituto o sustitutos apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustitutos son aquellos encontrados en los compuestos y modalidades ejemplares descritos en la presente, 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 fusionado o policíclico no fusionado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclo-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o fusionado o policíclico no fusionado (por ejemplo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o fusionado o policíclico 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 benzo-furanilo), ariloxi; aralquiloxi; heterocicliloxi; y heterociclil-alcoxi.

Como se usa en la presente, el término “sal(es) farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable incluyendo un ácido y base inorgánico y un ácido y base orgánico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N’-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etileno-diamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, benceno-sulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, 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, estearico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Ejemplos de sales específicas de esta manera incluyen clorhidrato y sales de mesilato. Otros son bien conocidos en la técnica, ver, 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).

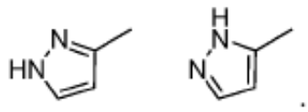
Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término “estereoisómero” o “estereoméricamente puro” significa un estereoisómero de un compuesto de heteroarilo que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro teniendo un centro quiral estará sustancialmente libre

del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro teniendo dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diaestereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos de heteroarilo pueden tener centros quirales y pueden ocurrir como racematos, enantiómeros individuales o diaestereómeros y mezclas de los mismos. Todas dichas formas isoméricas se incluyen dentro de las modalidades descritas en la presente, incluyendo mezclas de los mismos. El uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos de heteroarilo, así como el uso de mezclas de aquellas formas están abarcados por las modalidades descritas en la presente. Por ejemplo, mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto de heteroarilo particular se pueden usar en los métodos y composiciones descritos en la presente. Estos isómeros se pueden sintetizar asimétricamente o resolver usando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Ver, por ejemplo, Jacques, J., y otros, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., y otros, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. De 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 modalidades, los compuestos de heteroarilo se aíslan como el isómero cis o trans. En otras modalidades, los compuestos de heteroarilo son una mezcla de los isómeros cis y trans.

“Tautómeros” se refiere a formas isoméricas de un compuesto que está en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del medio ambiente en donde se encuentra el compuesto y puede ser diferente

dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que son referidas como tautómeros entre sí:



Como se entiende prontamente por un experto en la técnica, una variedad amplia de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomerismo y todos los tautómeros de compuestos de la fórmula (I) y fórmula (II) están dentro del alcance de la presente invención.

Cabe señalar también que los compuestos de heteroarilo pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcar con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), o carbón-14 (^{14}C), o se pueden enriquecer isotópicamente, tal como con deuterio (^{2}H), carbón-13 (^{13}C), o nitrógeno-15 (^{15}N). Como se usa en la presente, un “isotopólogo” es un compuesto isotópicamente enriquecido. El término isotópicamente enriquecido” se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente de la composición isotópica natural del átomo. “Isotópicamente enriquecido” también se puede referir a un compuesto que contiene por lo menos un átomo teniendo una composición isotópica diferente de la composición isotópica natural de ese átomo. El término “composición isotópica” se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados e isotópicamente enriquecidos son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos de cáncer e inflamación, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de unión, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de heteroarilo como se describe en la presente, ya sean radioactivas o no, deben estar abarcadas dentro del alcance de las modalidades provistas en la presente. En algunas modalidades, se proveen isotopólogos de los compuestos de heteroarilo, por ejemplo, los isotopólogos son compuestos de heteroarilo enriquecidos con deuterio, carbón-13 o nitrógeno-15.

“Tratar” como se usa en la presente, significa un alivio, en todo o en parte, de la enfermedad o trastorno, o síntomas asociados con la enfermedad o trastorno, o reducir, o detener más avance o empeoramiento de la enfermedad o trastorno, o síntomas asociados con la enfermedad o trastorno.

“Prevenir” como se usa en la presente, significa la prevención del comienzo, recurrencia o extensión de la enfermedad o trastorno, o síntomas asociados con la enfermedad o trastorno, en un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

El término “cantidad efectiva” en conexión con un compuesto de heteroarilo significa, en una modalidad, una cantidad capaz de aliviar, en todo o en parte, síntomas asociados con una enfermedad o trastorno, o reducir o detener más avance o empeoramiento de aquellos síntomas, o, en otra modalidad, una cantidad capaz de prevenir o proveer profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno como se describe en la presente, tal como cáncer, condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, o condiciones cardiovasculares, y condiciones tratables o prevenibles por inhibición de un camino de quinasa, por ejemplo, el camino de mTOR/PI3K/Akt. En una modalidad 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 una modalidad, la quinasa es mTOR, ADN-PK, PI3K o una combinación de la misma. En algunas modalidades, la cantidad efectiva del compuesto de heteroarilo inhibe la quinasa en una célula por 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 estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de un paciente en dosificación unitaria para administración oral y parenteral. Como será evidente para aquellos expertos en la técnica, se debe esperar que la cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo descrito en la presente puede variar dependiendo de la indicación siendo tratada, por ejemplo, la cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo probablemente sería diferente para tratar pacientes que sufren de, o están en riesgo de, condiciones inflamatorias relativas a la cantidad efectiva del compuesto para tratar pacientes que sufren de, o en riesgo de, un trastorno diferente, por ejemplo, cáncer o un trastorno metabólico.

El término “paciente” incluye un animal, incluyendo, pero sin limitación a, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, codorniz, gato, perro,

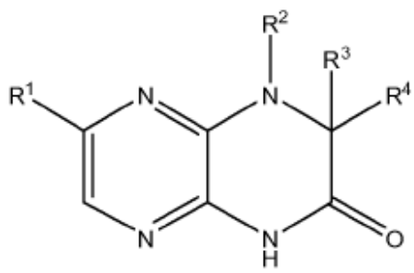
ratón, rata, conejo o conejillo de indias, en una modalidad un mamífero, en otra modalidad un humano.

El término “cáncer” se refiere a cualquiera de varios neoplasmas malignos caracterizados por la proliferación de células que pueden invadir tejido circundante y hacer metástasis a sitios corporales nuevos. Tanto los tumores benignos como malignos están clasificados de acuerdo con el tipo de tejido en donde se encuentran. Por ejemplo, los fibromas son neoplasmas de tejido conector fibroso, y los melanomas son crecimientos anormales de células de pigmento (melanina). Los tumores malignos que se originan de tejido glandular epitelial, por ejemplo, en la piel, bronquios y estómago, son denominados carcinomas. Las malignidades de tejido glandular epitelial tales como aquellas encontradas en la mama, próstata y colon, son conocidas como adenocarcinomas. Los crecimientos malignos de tejido conector, por ejemplo, músculo, cartílago, tejido linfático, y hueso, son llamados sarcomas. Los linfomas y leucemias son malignidades que surgen entre glóbulos blancos. A través del proceso de metástasis, la migración de célula de tumor a otras áreas del cuerpo establece neoplasmas en áreas lejos del sitio de aparición inicial. Los tejidos óseos son uno de los sitios más favorecidos de metástasis de tumores malignos, ocurriendo en aproximadamente 30% de todos los casos de cáncer. Entre los tumores malignos, los cánceres del pulmón, mama, próstata o similares son particularmente conocidos por hacer metástasis a huesos.

En el contexto de neoplasma, cáncer, crecimiento de tumor o crecimiento celular de tumor, se puede evaluar por aparición retrasada de tumores primarios o secundarios, desarrollo reducido de tumores primarios o secundarios, ocurrencia disminuida de tumores primarios o secundarios, severidad reducida o disminuida de efectos secundarios de enfermedad, crecimiento de tumor detenido y regresión de tumores, entre otros. En este contexto, el término “prevención” incluye prevenir el comienzo de neoplasia clínicamente evidente o prevenir el comienzo de una etapa preclínicamente evidente de neoplasia en individuos en riesgo. También se debe abarcar por esta definición la prevención de transformación en células malignas o detener o revertir el avance de células premalignas a células malignas. Esto incluye tratamiento profiláctico de aquellos en riesgo de desarrollar la neoplasia.

4.2 SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE HETEROARILO

En la presente se proveen métodos de preparar compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

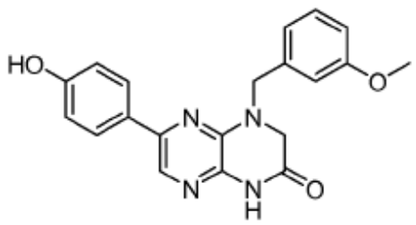
R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es H, alquilo de 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;

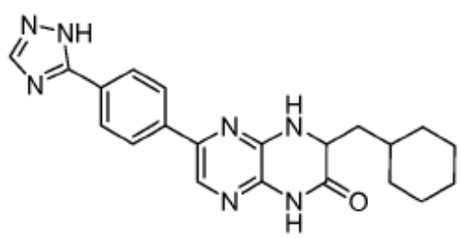
R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o R^3 y R^4, junto con los átomos a los que se fijan, 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 se fijan, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

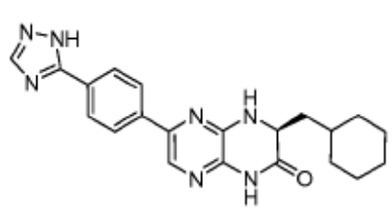
siempre y cuando el compuesto no sea los compuestos ilustrados a continuación, a saber:



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

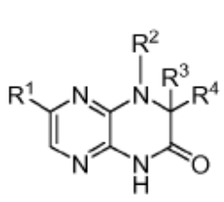


6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



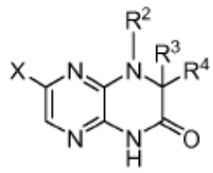
(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

En la presente se proveen métodos de preparar un compuesto de la fórmula (I),



(I)

el método que comprende contactar un compuesto de la fórmula (III)



(III)

con R^1-Y en un solvente, en presencia de un catalizador de paladio, en donde dicho contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proveer un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se define en la presente, y

X es halógeno, $B(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$;

Y es halógeno, triflato, $B(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$; en donde

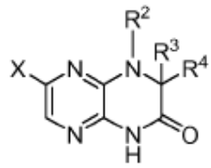
a) cuando X es halógeno (por ejemplo, Br, Cl o I), entonces Y es $B(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$;

b) cuando Y es halógeno (por ejemplo, Br, Cl o I) o triflato, entonces X es $B(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$;

en donde cada R^+ es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-3} sustituido o no sustituido, o cada R^+, junto con el átomo de boro y los átomos a los cuales se fijan, forman un boronato cíclico; y R^{++} es un alquilo de C_{1-4}.

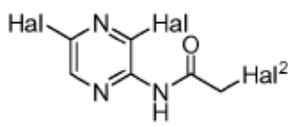
Típicamente, el solvente es dimetilformamida, isopropanol, dioxano, tolueno, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de isopropilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, metanol, éter metilo t-butílico o una combinación de los mismos, con o sin la presencia de agua, y el catalizador de paladio es dicloro[1,1'-bi-(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II)dicloro-metano), paladio(dba)-2/tri-*o*-tolilfosfina, dicloro[1,1'-bi(diter-butilfosfino)ferroceno]paladio, diclorobi(p-dimetilaminofenildibutilfosfina)paladio(II), tetraquis(tri-fenilfosfina)paladio(0), o paladio(II) acetato/4,5-bi(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano. En algunas modalidades, cuando X o Y es un halógeno, el halógeno es Br. En algunas modalidades, cuando X o Y es $B(OR^+)_2$, el contacto ocurre en presencia de una base tal como carbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletil amina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio o hidróxido de sodio. En algunas dichas modalidades, cuando X o Y es $Sn(R^{++})_3$, el contacto opcionalmente ocurre 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 algunas dichas modalidades, R^{++} es metilo o n-butilo.

También se proveen métodos de preparar un compuesto de la fórmula (III),



(III)

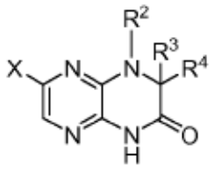
el método que comprende contactar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

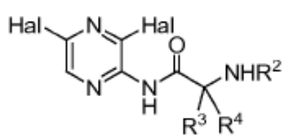
con R^2-NH_2 en un solvente, tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en donde dicho contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proveer un compuesto de la fórmula (III), en donde R^2 es como se define en la presente, R^3 y 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 proveen métodos de preparar un compuesto de la fórmula (III),



(III)

el método que comprende ciclar un compuesto de la fórmula (IV)



(V)

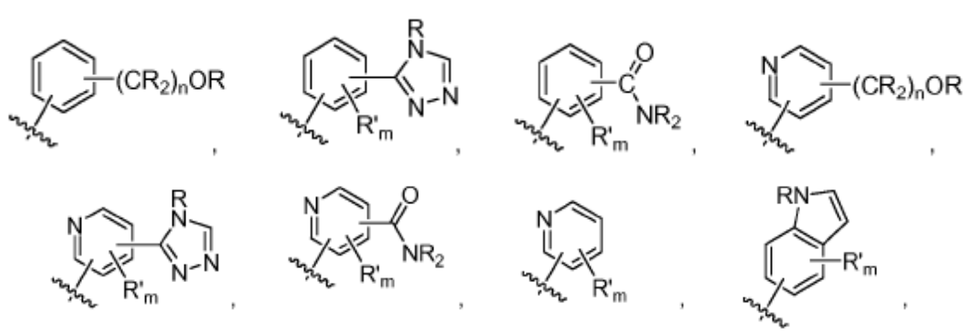
en un solvente, tal como acetonitrilo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como paladio(II)acetato, un ligando, tal como 4,5-bi-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y una base, tal como bicarbonato de sodio, en donde dicha ciclización ocurre bajo condiciones adecuadas para proveer un compuesto de la fórmula (III), en donde R^2 es como se define en la presente, R^3 y R^4 son como se

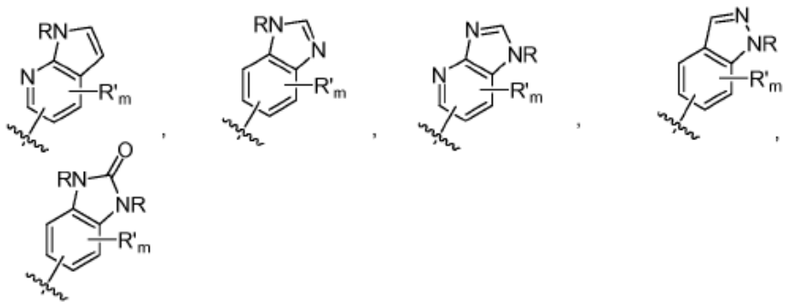
describe en la presente, X es un halógeno tal como Br, y Hal es un halógeno tal como Br.

En ciertas modalidades, en la presente se proveen sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables), solvatos e hidratos de compuestos de la fórmula (III), fórmula (IV) y fórmula (V).

En algunas modalidades de compuestos de la fórmula (I), R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, benci-midazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo-[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, tri-azolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), halógeno (por ejemplo, flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxi-propilo), e hidroxi. En otras modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxi-alquilo, -OR y $–NR^2$, en donde cada R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. Todavía en otras modalidades, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $–NR^2$, en donde cada R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

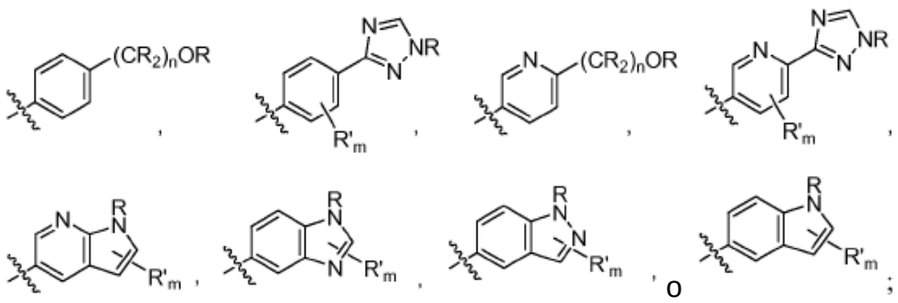
En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R^1 es





en donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada aparición independientemente un alquilo de 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. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que cualquiera de los sustitutos R' se puede fijar a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo fusionado. También se entenderá por aquellos expertos en la técnica que el enlace de conexión de R^1 (designado por la línea ondulada de bisección) se puede fijar a cualquiera de los átomos en cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo fusionado.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R^1 es

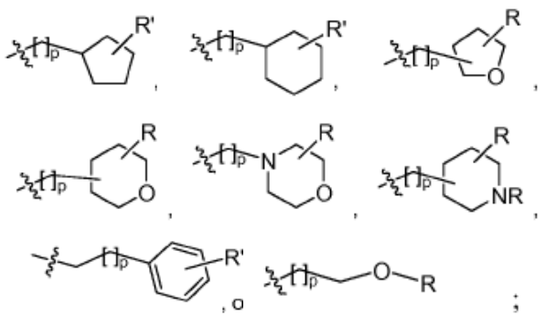


en donde R en cada aparición es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; R' es en cada aparición independientemente un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o $–NR^2$; m es 0-3; y n es 0-3.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R^2 es H, alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterociclilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, alquilo-arilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, o alquilo-cicloalquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^2 es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo,

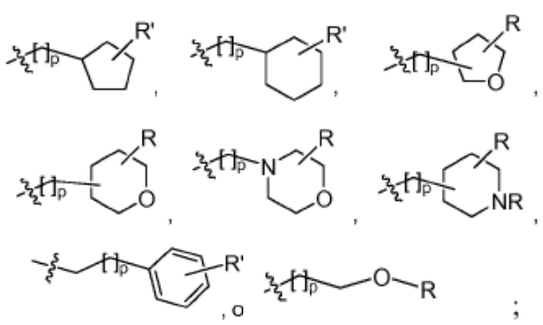
ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirarnilo, (alquilo de C_{1-4})-fenilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclopropilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclobutilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclopentilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclohexilo, (alquilo de C_{1-4})-pirrolidilo, (alquilo de C_{1-4})-piperidilo, (alquilo de C_{1-4})-piperazinilo, (alquilo de C_{1-4})-morfolinilo, (alquilo de C_{1-4})-tetrahidrofuranilo o (alquilo de C_{1-4})-tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

En otras modalidades, R^2 es H, alquilo de C_{1-4}, (alquilo de C_{1-4})(OR),



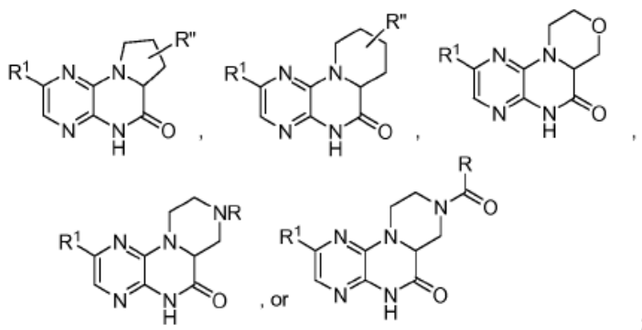
en donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada aparición independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

En algunas de dichas modalidades, R^2 es H, alquilo de C_{1-4}, (alquilo de C_{1-4})(OR),



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

En algunas otras modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R^2 y uno de R^3 y R^4 junto con los átomos a los cuales se fijan forman un heterociclilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es



en donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo de $_{C1-4}$ sustituido o no sustituido; R'' es H, OR, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; y R^1 es como se define en la presente.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R^3 y R^4 son ambos H. En otras, uno de R^3 y R^4 es H y el otro es diferente de H. Todavía en otras, uno de R^3 y R^4 es alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y el otro es H. Todavía en otras, tanto R^3 como R^4 son alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

En algunas dichas modalidades descritas antes, 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]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]-piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo e hidroxi. En otras, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de ciano, alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR y $–NR_2$, en donde cada R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En otras, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]-piridilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $–NR_2$, en donde R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) tienen un grupo R^1 establecido en la presente y un grupo R^2 establecido en la presente.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), el compuesto a una concentración de 10 μm inhibe mTOR, ADN-PK, o PI3K o una combinación de los mismos, por al menos aproximadamente 50%. Los compuestos de la

fórmula (I) se pueden mostrar como inhibidores de las quinasas anteriores en cualquier sistema de prueba adecuado, tales como aquellos descritos en los ejemplos en la presente.

En algunas modalidades de los compuestos de la 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-metoxi-ciclohexil)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-metoxi-ciclohexil)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-hidroxi-ciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridn-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-metoxi-ciclohexil)-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-hidroxi-ciclohexil)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-dihidro-pirazino[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-hidroxiciclo-hexil)-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-metoxiciclo-hexil)-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-hidroxi-ciclohexil)-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-dihidro-pirazino[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-metoxiciclo-hexil)-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-metoxi-ciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-(2-metoxietil)-6-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidro-pirazino[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-tetrahidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;

3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(1H-indol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[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-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-((tetra-hidro-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-metoxiciclo-pentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclo-pentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclo-pentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclo-pentil)metil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-metoxiciclo-pentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-metoxiciclo-pentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3S)-3-metoxiciclo-pentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3R)-3-metoxiciclo-pentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-spiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[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-spiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-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-spiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-spiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-spiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-((tetra-hidro-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-metoxiciclo-hexil)-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-dihidro-pirazino[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-(tetra-hidro-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-metoxiciclo-hexil)-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-di-hidropirazino[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;

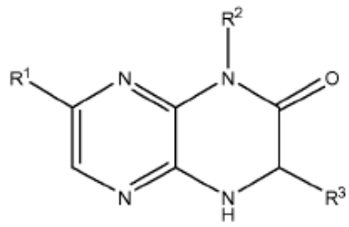
4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-(2-metoxietil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-di-hidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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-tri-hidropiperazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-neopentil-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-isobutil-3,4-dihidro-pirazino[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-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-dihidro-pirazino[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-tri-hidropirazino[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-tri-hidropirazino[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-tri-hidropirazino[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-tri-hidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)-metil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(R)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)-metil)-3,4-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-metil-6,11-4a-trihidro-piperazino[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-[2,3-b]pirazin-5-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)-metil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)-metil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(R)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(S)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(2-amino-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)-bencil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-di-hidropirazino[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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

En la presente se proveen además métodos de preparar compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

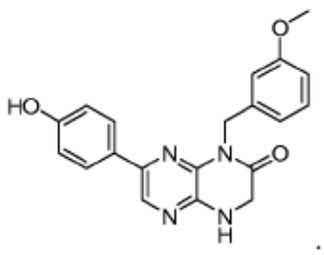
y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en donde:

R^1 es alquilo de 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;

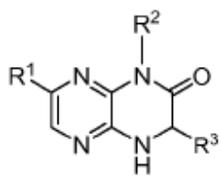
R^2 es H, alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;

R^3 es H, o un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido;

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

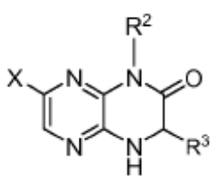


También se proveen en la presente métodos de preparar un compuesto de la fórmula (II),



(II)

el método que comprende contactar un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

con R^1-Y en un solvente, en presencia de un catalizador de paladio, en donde dicho contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proveer un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1, R^2 y R^3 son como se define en la presente, y

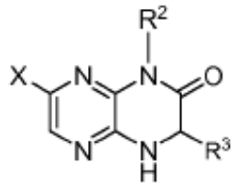
a) cuando X es halógeno (por ejemplo, Br, Cl o I), entonces Y es $B(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$;
b) cuando Y es halógeno (por ejemplo, Br, Cl o I) o triflato, entonces X es $B(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$;

en donde cada R^+ es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-3} sustituido o no sustituido, o cada R^+, junto con el átomo de boro y los átomos a los que se fijan, forman un boronato cíclico; y cada R^{++} es un alquilo de C_{1-3}.

Típicamente, el solvente es dimetilformamida, isopropanol, dioxano, tolueno, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de isopropilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, metanol, éter metil t-butílico o una combinación de los mismos, con o sin la presencia de agua, y el catalizador de paladio es dicloro[1,1'-bi-(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II)dicloro-metano), paladio(dba)-$_2$/tri-*o*-tolilfosfina, dicloro[1,1'-bi(diterbutilfosfino)ferroceno]paladio, diclorobi(p-dimetilaminofenildibutilfosfina)paladio(II), tetraquis(tri-fenilfosfina)paladio(0), dicloro(2-difenilfosfinoetiltrimetil-amonio)-paladio, o paladio (II) acetato/4,5-bi(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno. En algunas modalidades cuando X o Y es un halógeno, el halógeno es Br. En algunas modalidades X o Y es $B(OR^+)_2$, el contacto ocurre 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 algunas dichas modalidades, $B(OR^+)_2$ es $B(OH)_2$ o $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$.

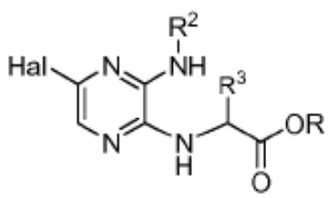
En otras modalidades, cuando X o Y es $Sn(R^{++})_3$ el contacto opcionalmente ocurre en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de sodio, diisopropiletilamina, piperidina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio o hidróxido de sodio. En algunas dichas modalidades, R^{++} es metilo o n-butilo.

También se proveen métodos de preparar un compuesto de la fórmula (VI),



(VI)

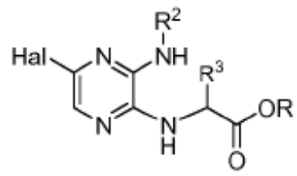
el método que comprende ciclizar un compuesto de la fórmula (VII)



(VII)

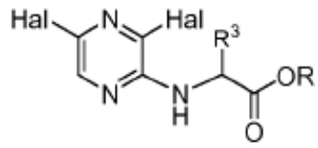
en presencia de una base, tal como hidróxido de potasio, o un ácido, tal como ácido acético, TFA, HCl, o ácido fosfórico, en donde dicha ciclización ocurre bajo condiciones adecuadas para proveer un compuesto de la fórmula (VI), en donde R^2 y R^3 son como se define en la presente, Hal es un halógeno tal como Br, y R es H o alquilo de C_{1-4}, o la sal de metal alcalino del carboxilato, por ejemplo, la sal de sodio. Típicamente, la ciclización se realiza en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol o agua.

También se proveen métodos de preparar un compuesto de la fórmula (VII),



(VII)

el método que comprende contactar un compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

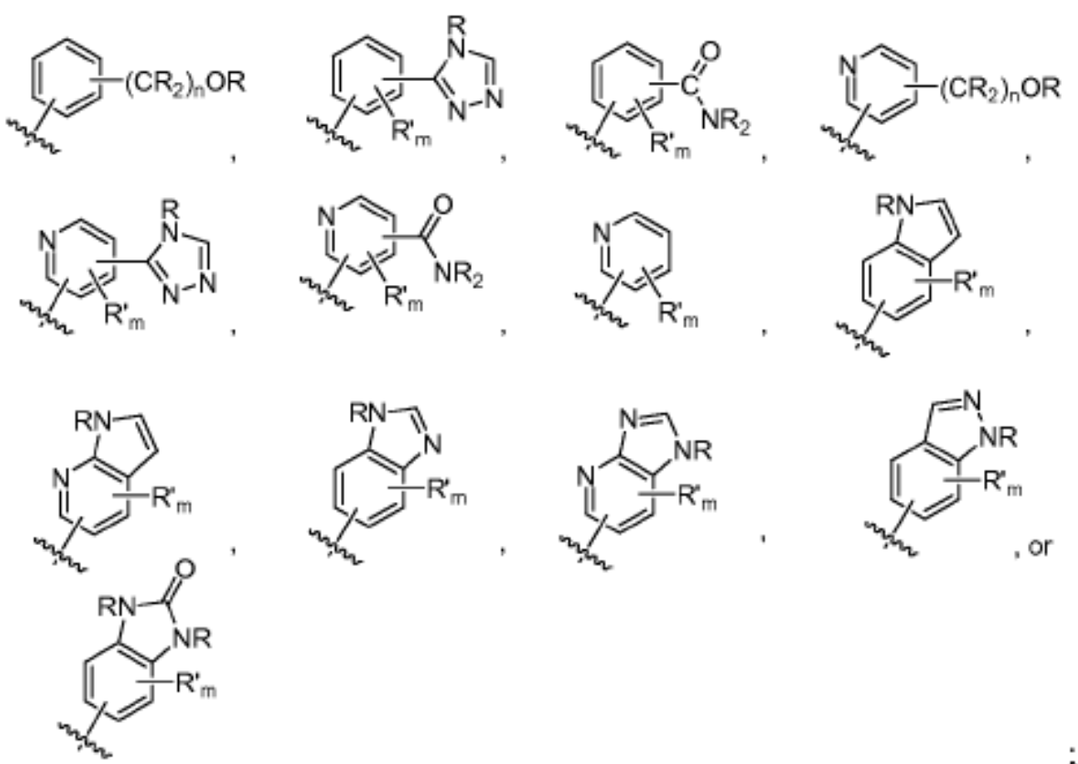
con R^2-NH_2 en un solvente, tal como dimetilsulfóxido o N-metil-pirrolidinona, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en donde dicho contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proveer un compuesto de la fórmula (VII), en donde R^2 y R^3 son como se define en la presente, y Hal es un halógeno tal como Br.

En ciertas modalidades, en la presente se proveen sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables), solvatos e hidratos de los compuestos de la fórmula (VI), fórmula (VII) y fórmula (VIII).

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R^1 es arilo sustituido o no sustituido o hetaroarilo 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 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no

sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), aminocarbonilo, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, hidroxialquilo e hidroxi. En otras modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), -OR y $–NR_2$, en donde cada R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido y $–NR_2$, en donde R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, R^1 es

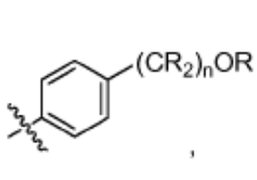
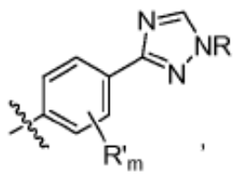
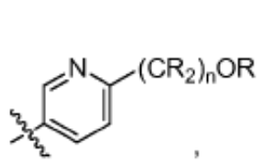
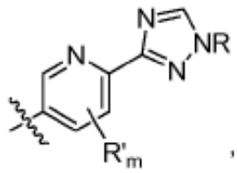
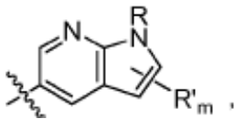
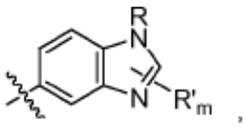
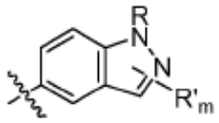
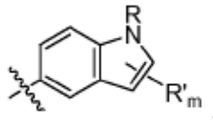


;

en donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R’ es en cada aparición independientemente un alquilo de 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. Se

entenderá por aquellos expertos en la técnica que cualquiera de los sustitutos R' se puede fijar a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo fusionado.

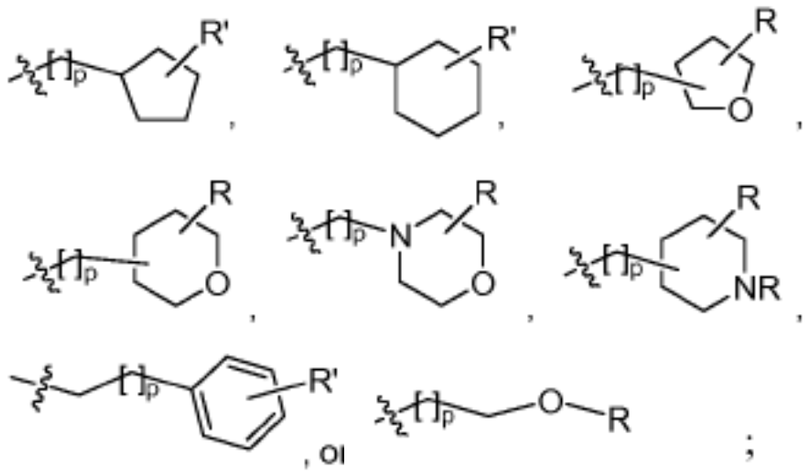
En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R^1 es


,

,

,

,

,

,

, o

;

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

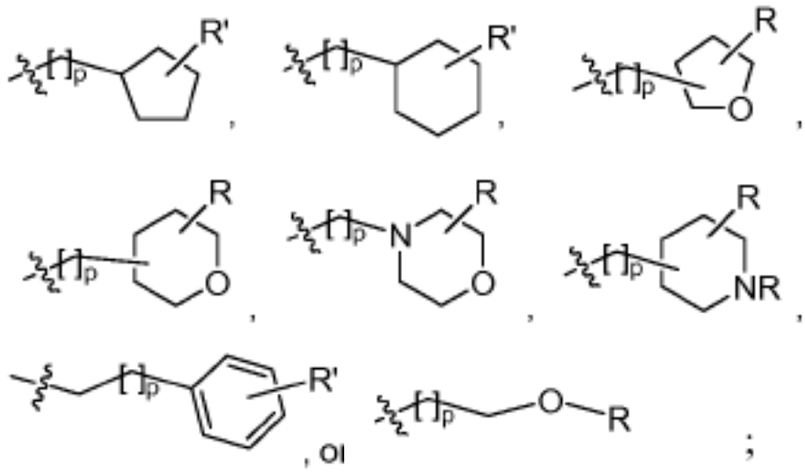
En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R_2 es H, alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterociclilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, alquilo-arilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, o alquilo-cicloalquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^2 es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, (alquilo de C_{1-4})-fenilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclopropilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclobutilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclopentilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclohexilo, (alquilo de C_{1-4})-pirrolidilo, (alquilo de C_{1-4})-piperidilo, (alquilo de C_{1-4})-piperazinilo, (alquilo de C_{1-4})-morfolinilo, (alquilo de C_{1-4})-tetrahidrofuranilo, o (alquilo de C_{1-4})-tetra-hidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

En otras modalidades, R^2 es H, alquilo de C_{1-4}, (alquilo de C_{1-4})(OR),



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

En otras modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R^2 es H, alquilo de C_{1-4}, (alquilo de C_{1-4})(OR),



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

En otras modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R^3 es H.

En algunas dichas modalidades descritas en la presente, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimida-zolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo-[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas

modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR y $–NR_2$, en donde cada R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En todavía otras, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustitutos seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $–NR_2$, en donde R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (II) tienen un grupo R^1 establecido en la presente y un grupo R^2 establecido en la presente.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), el compuesto a una concentración de 10 μm inhibe mTOR, ADN-PK, PI3K, o una combinación de los mismos por al menos aproximadamente 50%. Los compuestos de la fórmula (II) se pueden mostrar como inhibidores de las quinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo conocido, tales como aquellos descritos en los ejemplos en la presente.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), el compuesto es

7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-metoxi-ciclohexil)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-metoxi-ciclohexil)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-triazo-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-hidroxiciclo-hexil)-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-(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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)metil)-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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)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-metoxi-ciclohexil)-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-hidroxi-ciclohexil)-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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-isopropil-7-(4-metil-6-(1H-1,2,5-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-di-hidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(2aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-etil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona;
7-(piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(pirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-tetrahidro-pirazino[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)picolinamida;
7-(1H-pirazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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-tetrahidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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-tetrahidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
5-(8-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[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-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3R)-3-metoxiciclo-pentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3R)-3-metoxiciclo-pentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3S)-3-metoxiciclo-pentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3S)-3-metoxiciclo-pentil)-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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il9-3,4-dihidro-pirazino[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-tetrahidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
7-(1H-indazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[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-(tetarhidro-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;

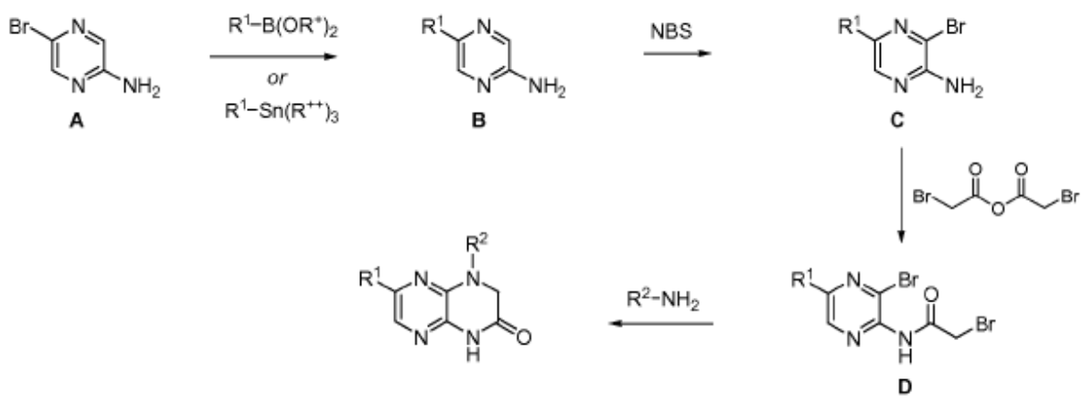
7-(1H-indol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(1H-indol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
7-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-di-hidropirazino[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-di-hidropirazino[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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-dihidro-pirazino[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-hiddroxipropan-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;
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.

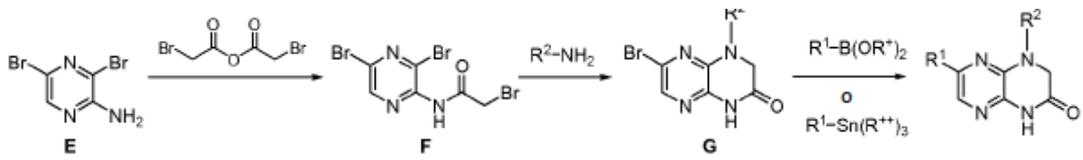
4.3 METODOS PARA HACER COMPUESTOS DE HETEROARILO

Los compuestos de heteroarilo son preparados como se delinea en los esquemas 1-9 mostrados a continuación, así como en los ejemplos establecidos en la sección 5.1. Cabe señalar que un experto en la técnica puede modificar los procedimientos establecidos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar al producto deseado.



Esquema 1

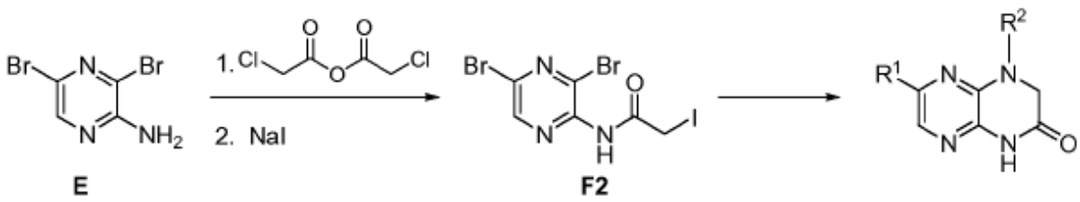
La síntesis de los compuestos de la fórmula (I) se muestra en el esquema 1. Partiendo de 5-bromopirazin-2-amina A, el grupo R^1 se puede introducir usando el ácido bórico apropiado o éster bórico (R^+ es H, o junto con átomo de boro y los átomos a los cuales se fijan, forman un boronato cíclico), catalizador de paladio (tal como por ejemplo, dicloro[1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)dicloro-metano), solvente (tal como dimetilformamida) y base (tal como carbonato de sodio) a través de un acoplamiento Suzuki, o alternamente con el estanato apropiado (R^{++} es alquilo de C_{1-4}), catalizador de paladio (tal como dicloro[1,1'-bi(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II)diclorometano o paladio$(dba)_2$/tri-*o*-tolilfosfina) y solvente (tal como dimetilformamida con o sin la adición de una base tal como trietilamina) usando metodología de acoplamiento Stille. Las condiciones de reacción y reactivos típicos para reacciones de Suzuki y Stille se pueden encontrar en la presente (ver también Rossi, y otros, *Synthesis*, 15:2419-2440 (2004), Buchwald y otros, *Accounts of Chemical Research*, 41: 1461-1473 (2008), Fu, *Accounts of Chemical Research*, 41:1555-1564 (2008), y Echavarren y otros, *Agnew. Chem. Intl. Ed.* 43:4704-4734 (2004) y referencias ahí). La R^1 amino pirazina **B** se pueden bromar usando NBS u otras condiciones de brominación para dar el intermediario **C** brominado, que después se hace reaccionar con anhídrido 2-bromoacético para dar el intermediario **D** acilado. El sustituto de R^2 es introducido a través de adición de amina a **D** y cierre de anillo posterior en presencia de una base de amina (tal como, por ejemplo, trietilamina) y calentando en un solvente apropiado (tal como acetonitrilo) para dar los productos deseados.



Esquema 2

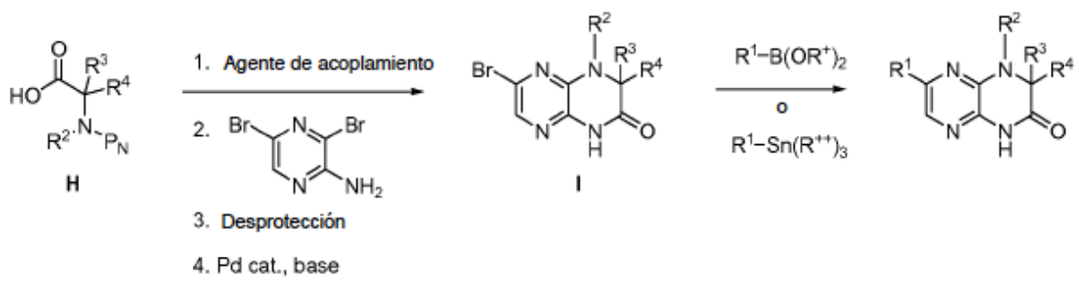
Alternativamente como se muestra en el esquema 2, 3,5-dibromopirazin-2-amina **E**, es tratada con anhídrido 2-bromoacético como antes para proveer el intermediario **F**. Como se describió antes, el sustituto R^2 se introduce a través de adición de amina a **F** y cierre de anillo posterior para dar el intermediario **G**. El grupo R^1 entonces se puede introducir usando los métodos descritos antes, a saber por reacción con el ácido borónico apropiado o éster bórico, en presencia de un catalizador de paladio y base a través de un acoplamiento de Suzuki, o

alternamente con el estanano apropiado, en presencia de un catalizador de paladio usando metodología de acoplamiento de Stille como se describió antes, para dar los productos deseados.



Esquema 3

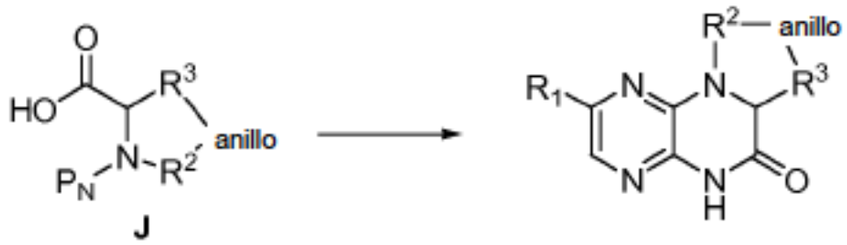
En otra propuesta (esquema 3), 3,5-dibromopirazin-2-amina **E**, es tratada con anhídrido 2-cloroacético seguido por yoduro de sodio para proveer el intermediario de yodo **F2**. El intermediario **F2** es convertido a los productos deseados siguiendo los procedimientos delineados en el esquema 2 para **F**.



Esquema 4

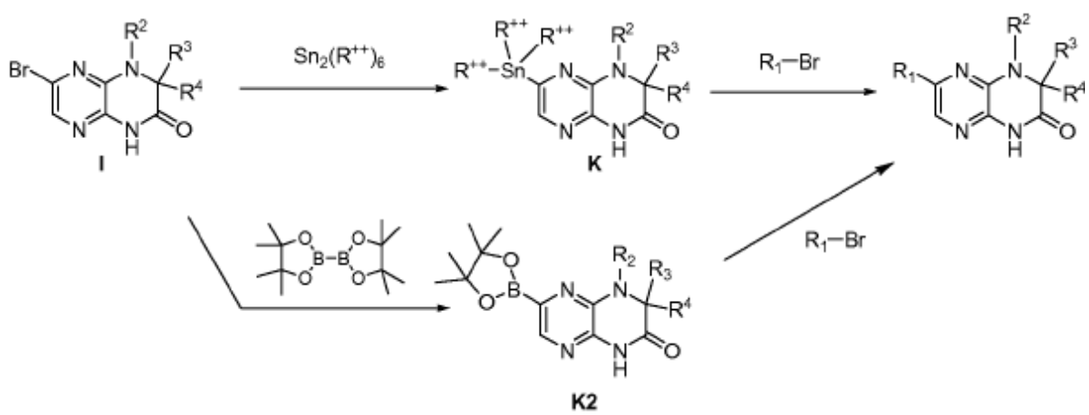
Para dar análogos con sustitución alfa al carbonilo (esquema 4), el aminoácido amino-protegido apropiadamente sustituido **H** (PN es grupo amino protector tal como Boc), se hace reaccionar con 3,5-dibromopirazin-2-amina en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol. Condiciones de desprotección (por ejemplo, cuando P_N es Boc, se logra desprotección, por ejemplo, por tratamiento con TFA o HCl), seguido por cierre de anillo catalizado con paladio (usando, por ejemplo, bicarbonato de sodio, acetato de paladio(II) y 4,5-bi(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) para dar intermediario **I**. Como antes, el grupo R1 se puede introducir usando el ácido borónico o éster de borato apropiado, catalizador de paladio, solvente y base a

través de un acoplamiento de Suzuki, o alternamente con el estanano apropiado, catalizador de paladio y solvente usando metodología de acoplamiento de Suzuki (descrita antes) para dar los productos deseados. Este método también se puede usar para dar análogos en donde R^2 es hidrogeno. Adicionalmente, esta ruta se puede usar para dar compuestos en donde R^3 y R^4, junto con el átomo al cual se fijan ambos, forman un anillo espiro-cíclico a través del uso de aminoácidos de partida apropiado.



Esquema 5

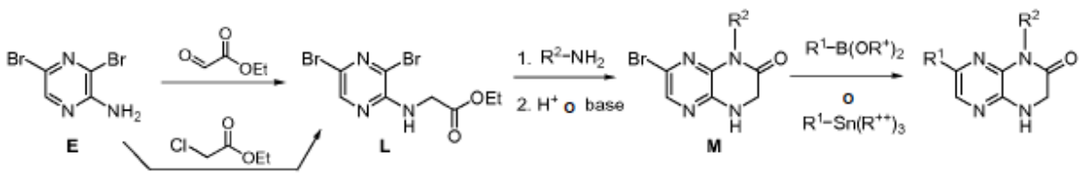
Análogos en donde R^2 y R^3 junto con los átomos a los cuales se fijan forman un anillo (ver esquema 5) se pueden obtener de manera similar a la química mostrada en el esquema 4, comenzando con el aminoácido cíclico apropiado **J**.



Esquema 6

Para obtener los productos deseados, la reactividad de las parejas de acoplamiento se puede revertir. Por ejemplo, como se muestra en el esquema 6, el intermediario **I** se puede convertir en el estanano **K** correspondiente, a través de la reacción con, por ejemplo, hexametildiestano (R^{++} es metilo) en presencia de un

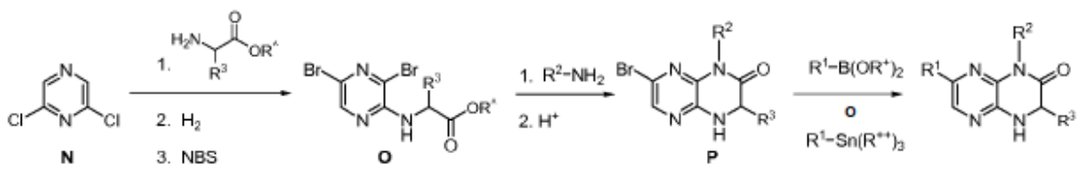
catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio) y el grupo R^1 se puede introducir usando un grupo saliente apropiado, por ejemplo halógeno (tal como bromuro) o triflato, y solvente usando metodología de acoplamiento de Stille como se describió antes para dar los productos deseados. Alternativamente, el intermediario **I** se puede convertir en el éster de boronato **K2** correspondiente, 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'-bi(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano) y una base (tal como acetato de potasio) en un solvente tal como dioxano. El grupo R^1 se puede introducir usando un grupo saliente apropiado, por ejemplo halógeno (tal como bromuro) o triflato, catalizador de paladio y solvente usando metodología de acoplamiento de Suzuki como se describió antes, para dar los productos deseados.



Esquema 7

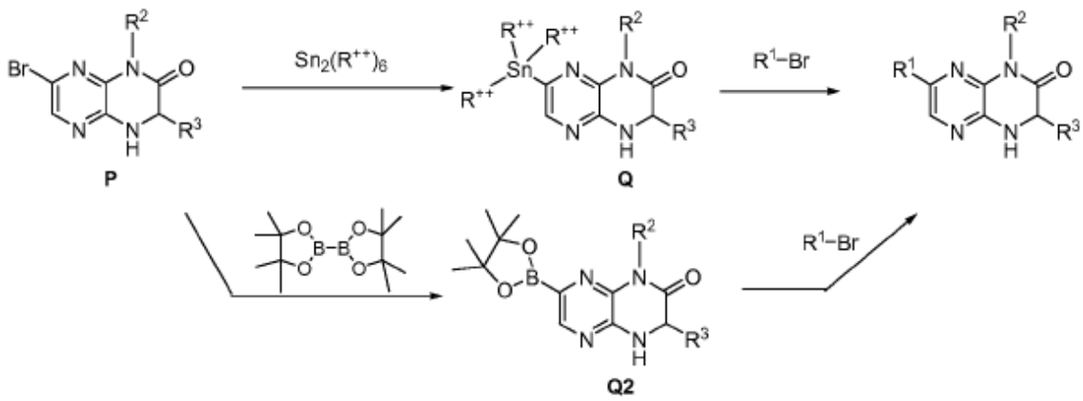
Los compuestos de la fórmula (II) se pueden obtener como se muestra en el esquema 7. La aminación reductiva de 3,5-dibromo-pirazin-2-amina **E** con 2-oxoacetato de etilo (en presencia de, por ejemplo, borohidrato de sodio como un agente reductor) da el intermediario **L**. Alternativamente, 3,5-dibromopirazin-2-amina **E** se puede convertir en el intermediario **L** por reacción con 2-cloroacetato de etilo bajo condiciones básicas (usando, por ejemplo, Cs_2CO_3). El sustituto de R^2 se introduce a través de adición de amina a **L**, en presencia de una base de amina, tal como diisopropiletilamina y calentando en un solvente apropiado (tal como DMSO) y cierre de anillo catalizado con ácido posterior (usando, por ejemplo, ácido acético) para dar el intermediario **M**. El cierre de anillo del producto de adición de amina **L** también puede proceder bajo condiciones catalizadas básicas, tal como tratamiento con t-butóxido de potasio en un solvente apropiado. Alternativamente, la porción de éster de etilo se puede hidrolizar (por ejemplo por tratamiento de base) antes de la reacción con R^2-NH_2 en agua, seguido por cierre de anillo catalizado con ácido. Como antes, el grupo R^1 se puede introducir usando el ácido borónico o éster de borato apropiado, catalizador de paladio,

solvente y base a través de un acoplamiento de Suzuki, o alternamente con el estanano apropiado, catalizador de paladio y solvente usando metodología de acoplamiento de Suzuki (descrita antes) para dar los productos deseados.



Esquema 8

Una propuesta alternativa (esquema 8) comienza con la reacción de 2,6-dicloropirazina **N** con el éster de amino apropiado (R^ es alquilo de C_{1-3}), seguido por deshalogenación reductiva con hidrogeno y un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio, una base tal como carbonato de potasio, en un solvente tal como etanol, y bromination posterior por reacción con un agente de bromination tal como NBS para dar el intermediario **O**. Como antes, el sustituto de R^2 se introduce a través de adición de amina a **O** y cierre de anillo catalizado con ácido posterior para dar el intermediario **P**. El grupo R^1 se puede introducir usando el ácido borónico o éster de borato apropiado, catalizador de paladio, solvente y base a través de un acoplamiento de Suzuki, o alternamente con el estanano apropiado, catalizador de paladio y solvente usando metodología de acoplamiento de Stille para dar los productos deseados (descritos antes). Esta ruta también permite la síntesis de análogos con sustitución de R^3 alfa al grupo carbonilo.



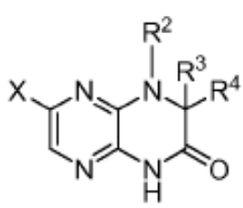
Esquema 9

Como antes, para obtener los productos deseados, la reactividad de parejas de acoplamiento se puede revertir (esquema 9). Por ejemplo, el intermediario **P** se puede convertir en el estanano **Q** correspondiente y el grupo R^1 se puede introducir usando un grupo saliente apropiado, por ejemplo halógeno (tal como bromuro) o triflato, catalizador de paladio y solvente usando metodología de acoplamiento de Stille como se describió antes para dar los productos deseados. Alternativamente, el intermediario **P** se puede convertir en el éster de boronato **Q2** correspondiente, y el grupo R^1 se puede introducir usando un grupo saliente apropiado, por ejemplo halógeno (tal como bromuro) o triflato, catalizador de paladio y solvente usando metodología de acoplamiento de Suzuki como se describió antes para dar los productos deseados.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de heteroarilo se pueden formar por técnicas convencionales y conocidas, tal como al hacer reaccionar un compuesto de heteroarilo con un ácido adecuado como se describió antes. Dichas sales típicamente se forman en rendimientos altos a temperaturas moderadas, y a menudo son preparadas al aislar meramente el compuesto de un lavado ácido adecuado en el paso final de la síntesis. El ácido formador de sal se puede disolver en un solvente orgánico apropiado, o solvente orgánico acuoso, tal como un alcanol, cetona o éster. Por el otro lado, si el compuesto de heteroarilo se desea en la forma de base libre, se puede aislar de un paso de lavado final básico, de acuerdo con técnicas conocidas. Por ejemplo, una técnica típica para preparar sal de clorhidrato es disolver la base libre en un solvente adecuado, y secar la solución por completo, como sobre tamices moleculares, antes de burbujear gas de cloruro de hidrogeno a través del mismo.

Los intermediarios químicos útiles en los métodos provistos en la presente incluyen:

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



(III)

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos, en donde:

X es halógeno, $X(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$;

cada R^+ es independientemente hidrogeno o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, o cada R^+, junto con el átomo de boro y los átomos a los cuales se fijan, forman un boronato cíclico;

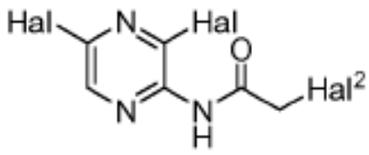
cada R^{++} es independientemente alquilo de C_{1-4};

R^2 es H, alquilo de 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 ^{R4} son independientemente H, alquilo de 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 el átomo al cual se fijan, 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 cuales se fijan, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

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



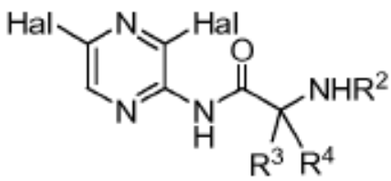
(IV)

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos, en donde:

cada Hal es independientemente un halógeno; y

Hal^2 es Br o I;

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



(V)

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos, en donde:

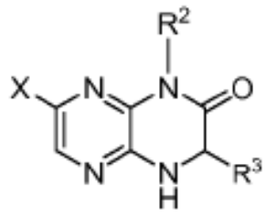
R^2 es H, alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, alquilo de 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 el átomo al cual se fijan, 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 cuales se fijan, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido; y

cada Hal es independientemente halógeno;

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



(VI)

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos, en donde:

X es halógeno, $B(OR^+)_2$ o $Sn(R^{++})_3$;

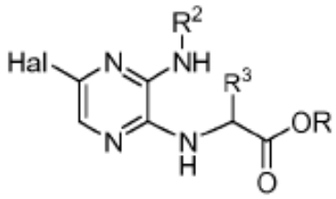
cada R^+ es independientemente hidrogeno o alquilo de C_{1-3} sustituido o no sustituido, o cada R^+, junto con el átomo de boro y los átomos a los cuales se fijan, forman un boronato cíclico;

cada R++ es independientemente alquilo de C_{1-3};

R^2 es H, alquilo de 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, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; y

R^3 es H, o un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido;

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



(VII)

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos, en donde:

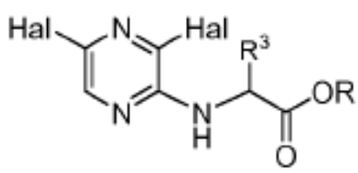
Hal es un halógeno;

R es H o alquilo de C_{1-4}, o la sal de metal alcalino del carboxilato;

R^2 es H, alquilo de 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; y

R^3 es H, o un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido; y

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



(VIII)

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos, en donde:

cada Hal es independientemente halógeno;

R es H o alquilo de C_{1-4}, o la sal de metal alcalino del carboxilato; y

R^3 es H, o un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido.

4.4 METODOS DE USO

Los compuestos de heteroarilo descritos en la presente tienen utilidad como farmacéuticos para tratar o prevenir enfermedad en animales o humanos. Además, los compuestos de heteroarilo descritos en la presente son activos contra quinasas (por ejemplo, proteína quinasa), incluyendo aquellas involucradas en cáncer, condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades

relacionadas con la edad y condiciones cardiovasculares. Sin limitarse por ninguna teoría, se cree que los compuestos de heteroarilo son efectivos para tratar y prevenir dichas enfermedades o condiciones debido a su habilidad de modular (por ejemplo, inhibir) quinasas que están involucradas en la etiología de estas enfermedades o condiciones. Por consiguiente, en la presente se proveen muchos usos de los compuestos de heteroarilo, incluyendo el tratamiento o prevención de aquellas enfermedades establecidas más adelante. Los métodos provistos en la presente comprenden la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de heteroarilo a un paciente en necesidad del mismo. En algunas modalidades, los métodos adicionalmente comprenden un segundo agente activo como se describe en la presente.

Las condiciones inmunológicas representativas que los compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, espondilits reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad del intestino inflamatorio, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Graves, encefalomielitis, diabetes tipo II, dermatomiositis, y rechazo a trasplante (por ejemplo, en el tratamiento de recipientes de, por ejemplo, trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea; o enfermedad de injerto-contra-huésped, tal como trasplante de médula ósea).

Las condiciones inflamatorias representativas que los 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 cística, enfermedad del intestino inflamatorio, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerante y obesidad.

Enfermedades cardiovasculares representativas que los compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, restenosis, síndrome de Wolf-Parkinson-White, embolia, infarto al miocardio o daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, vaso o cerebro.

Enfermedades neurodegenerativas representativas que los 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 de tau, ataxia espinocerebelar tipo 3, enfermedad neuronal motora causada por mutaciones SODI, lipofucinosas

ceroides neuronales/enfermedad de Batten (ración neurodegen pediátrica) y encefalitis asociada con VIH.

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

En otra modalidad, en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En una modalidad particular, en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención de esclerodermia, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis cística, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.

Cánceres representativos que los compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cánceres de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estomago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, y cerebro o sistema nervioso central. Compuestos de heteroarilo también son útiles para tratar o prevenir tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

Cánceres particulares dentro del alcance de los métodos provistos en la presente incluyen aquellos asociados con los caminos que involucran mTOR, PI3K, o quinasas Akt y mutantes o isoformas de los mismos. Otros cánceres dentro del alcance de los métodos provistos en la presente incluyen aquellos asociados con los caminos de las siguientes quinasas: PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, KDR, GSK3α, GSK3β, ATM, ATX, ATR, cFMS, y/o quinasas de ADN-PK y mutantes o isoformas de los mismos. En algunas modalidades, los cánceres asociados con caminos de mTOR/PI3K/Akt incluyen tumores sólidos y de transmisión sanguínea, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de célula de manto, linfoma de célula B grande difusa, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrio, ovario, gástrico, cervical, y próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendócrinos; tumores de cabeza y cuello; y sarcomas.

En una modalidad particular, en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno asociado con activación de señalización de mTOR, incluyendo, pero sin limitación a, síndromes de tumor que resultan directa o indirectamente de defectos genéticos asociados con estos

pacientes resulta en hiperactivación del camino mTOR/PI3K/Akt. Algunas enfermedades particulares que son tratables o prevenibles a través de la inhibición del camino mTOR/PI3K/Akt incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome de tipo Cowden, síndrome de Bannayau-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma del endometrio, complejo de esclerosis tuberoso, linfagioleiomiomatosis, neurofibromatosis 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma celular renal, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus y enfermedad de riñón policística.

En una modalidad particular, en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno asociado con mTOR, PI3K, Akt y/o señalización de ADN-PK. Las enfermedades particulares que son tratables o prevenibles al inhibir señalización de mTOR, PI3K, Akt y/o ADN-PK incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis cística; enfermedad del intestino inflamatorio; síndrome del intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerante; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; aterosclerosis; restenosis después de angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto al miocardio; embolia; daños isquémicos de corazón, pulmón, riñón, hígado, páncreas, vaso y cerebro; rechazo a trasplante de órgano agudo o crónico; conservación del órgano para trasplante; fallo o pérdida de órgano de miembro (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitación a, aquel que resulta de daño por isquemia-reperfusión, trauma, daño corporal obeso, accidente en automóvil, daño por choque o fallo de trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque de endotoxinas; fallo de órgano múltiple; psoriasis; quemadura de exposición a fuego, químicos o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; condiciones isquémicas asociadas con cirugía o daño traumático (por ejemplo, accidente en vehículo, herida de bala o choque de miembros); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas o proliferantes (incluyendo rinitis pigmentosa), tumores sólidos, y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estomago, piel riñón, cérvix, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o útero.

También se provee en la presente métodos para inhibir una quinasa en una célula expresando dicha quinasa, que comprende contactar la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente. En una modalidad, la quinasa es mTOR, ADN-PK o PI3K o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, la célula está en un paciente.

En la presente también se proveen métodos para tratar o prevenir una condición tratable o prevenible por inhibición de un camino de quinasa, por ejemplo, el camino de mTOR/PI3K/Akt y/o ADN-PK, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente. En algunas modalidades, las condiciones tratables o prevenibles por inhibición del camino de mTOR/PI3K/Akt incluyen tumores sólidos de transmisión sanguínea, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de célula de manto, linfoma de célula B grande difusa, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrio, ovario, gástrico, cervical y próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendócrinos; tumores de cabeza y cuello; sarcomas; síndromes de tumor resultando directa o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina omitido en cromosoma 10), TSC1 (esclerosis tuberosa 1), TSC2 (esclerosis tuberosa 2), NF1 (neurofibromina 1), AMPK (proteína quinasa dependiente de AMP STK11, quinasa de serina/treonina 11), y LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina-1); enfermedad de Cowden; síndrome de tipo Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma endometrial, complejo de esclerosis tuborosa, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma de célula renal, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus, y enfermedad de riñón policístico; artritis reumatoide; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis cística; enfermedad del intestino inflamatorio; síndrome de intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerante; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; aterosclerosis; restenosis después de angioplastia; hipertrofia ventricular izquierdo; infarto al miocardio; embolia; daños isquémicos de corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, vaso y cerebro; rechazo a trasplante de órgano agudo y crónico; conservación del órgano para trasplante; fallo o pérdida de órgano de

miembro (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitación a, aquel que resulta de daño por isquemia-reperfusión, trauma, daño corporal grueso, accidente en automóvil, daño por choque o fallo de trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque de endotoxina; fallo de órgano múltiple; psoriasis; quemadura de exposición a fuego, químicos o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; condiciones isquémicas asociadas con cirugía o daño traumático (por ejemplo, accidente en vehículo, herida de bala o choque de miembro); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferantes, incluyendo retinitis pigmentosa, tumores sólidos, y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estomago, piel, riñón, cérvix, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o útero.

4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y RUTAS DE ADMINISTRACION

Los compuestos de heteroarilo hechos por los procesos provistos en la presente son útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica descrita en la presente es adecuada para administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

5. EJEMPLOS

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

Las siguientes abreviaciones se usaron en las descripciones y ejemplos:

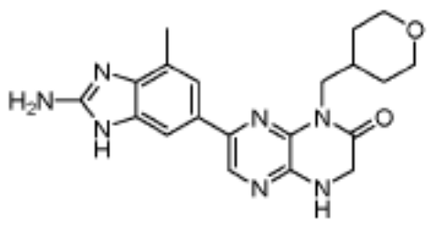
AmPhos: fenildibutilfosfina de p-dimetilamino
Boc: ter-butoxicarbonilo
dba: acetona de dibencilideno
DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina
DMSO: dimetilsulfóxido
ESI: ionización de eletroaspersión
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

mp:	punto de fundición
MS:	espectrometría de masa
NBS:	N-bromosuccinimida
NMR:	resonancia magnética nuclear
NMP:	*N*-metilpirrolidinona
TFA:	ácido trifluoroacético
TLC:	cromatografía de capa delgada
MTBE:	éter metil ter-butílico

Los siguientes ejemplos son presentados por medio de ilustración, no limitación.

5.1 EJEMPLOS SINTÉTICOS

Ejemplo 1: 7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



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 agregó trietilamina (140 mL, 1007 mmol) y acetonitrilo (350 mL). La reacción se calentó a 80ºC durante 3 días. Se eliminaron sales de trietilamina precipitadas por medio de filtración y se lavaron con acetato de etilo y hexano (1:1) múltiples veces. El filtrado y lavado se combinaron y concentraron. El precipitado blanco-amarillo resultante fue filtrado y lavado con 20% de acetato de etilo en hexano para dar un sólido blanco crudo. El filtrado se sometió al mismo proceso para dar una carga adicional de sólido amarillo crudo. Las cargas se combinaron para dar el compuesto del título (35.5 g, 164 mmol, 49% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 216.2 $[M+1]^+$.

B. 2-(pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. 2-(6-cloropirazin-2-ilamino)acetato de etilo (23.6 g, 109 mmol) se disolvió en etanol no desnaturalizado (250 mL) y se agregó carbonato de potasio (15.13 g, 109 mmol). La reacción fue puesta bajo

nitrógeno y se agregó hidróxido de paladio (3.84 g, 5.47 mmol). La reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Se agregó hidróxido de paladio adicional (3.84 g, 5.47 mmol) y la reacción fue cargada con hidrógeno adicional y se dejó agitar durante la noche. La reacción fue filtrada a través de Celita y el solvente fue eliminado bajo presión reducida para dar el compuesto del título (15.13 mg, 84 mmol, 76% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 182.3 $[M+1]^+$.

C. 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo. 2-(pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (7.6 g, 41.9 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (80 mL) y agua (4.00 mL) y se enfrió a 0ºC. Se agregó N-bromosuccinimida (18.66 g, 105 mmol) lentamente en 15 minutos y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Se agregó un 1.5 equivalente adicional de N-bromosuccinimida y se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa acuosa fue neutralizada con carbonato de sodio lentamente, hasta pH~ y se extrajo con acetato de etilo (3x150 mL). Las capas orgánicas fueron agrupadas, lavadas con salmuera, secas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue titulado con 25-33% de acetato de etilo en hexano y el precipitado resultante se filtró para dar un sólido amarillo. El residuo café restante fue purificado usando cromatografía de gel de sílice Biotage (0-60% de acetato de etilo en hexano) para dar otra carga de sólido amarillo crudo. Las dos cargas fueron combinadas para dar 24 g del compuesto del título (24 g, 71 mmol, 75% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 338.1 $[M]^+$,340.1 $[M+2]^+$, 342.1 $[M+4]^+$.

D. 2-(5-bromo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (2.00 g, 5.90 mmol), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0.713 g, 6.19 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3.08 mL, 17.70 mmol) y dimetilsulfóxido (4 mL) fueron combinados en un frasco de microondas con una barra agitadora y calentados en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150ºC durante 1 hora. La mezcla resultante fue transferida a un frasco con el fondo redondo con metanol. El metanol y N,N-diisopropiletilamina fueron eliminados bajo presión reducida y el residuo purificado usando cromatografía instantánea Biotage (5-100% acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contienen el producto deseado fueron combinadas en un embudo separador y se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se secó al alto vacío a 50ºC para dar producto deseado impuro (1.578 g) como un sólido de cera ámbar que fue

tomado en el siguiente paso 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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 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 se calentó a 120ºC en un baño de aceite durante 2 horas. El ácido acético fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue dividido entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, agitado y las capas separadas. La capa de agua fue extraída dos veces con acetato de etilo. El residuo fue absorbido en diclorometano y hexano y los sólidos resultantes recolectados por filtración al vacío. Los sólidos fueron lavados con hexano y se secaron al vacío para dar el producto deseado (0.879 g, 2.688 mmol, 68% rendimiento) como un sólido morado. MS (ESI) *m/z* 327.1 $[M]^+$, 329.0 $[M+2]^+$.

F. 2-metil-6-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina (5 g, 21.64 mmol), bi(pinacolato)diboro (5.50 g, 21.64 mmol), acetato de potasio (6.37 g, 64.9 mmol) y N,N-dimetilformamida (100 mL) se combinaron y desgasearon al vacío una vez más. La reacción fue calentada a 90ºC durante 2 horas. La reacción fue extraída con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea de gel de sílice (0-30% de acetato de etilo en hexanos) para dar un sólido amarillo (5.3 g, 19.0 mmol, 88% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 279.0 $[M+1]^+$.

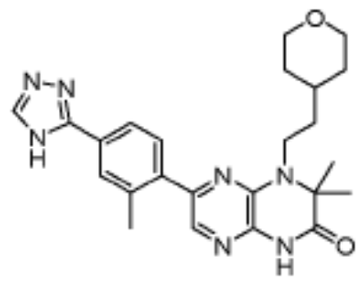
G. 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benceno-1,2-diamina. Una solución de 2-metil-6-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (5.3 g, 19.06 mmol) en metanol (50 mL) fue purgada con gas de nitrógeno. Se agregó paladio sobre carbón (10% en peso, 50 mg) y la mezcla de reacción fue agitada bajo un globo de hidrógeno durante 16 horas. La reacción fue filtrada a través de Celita y la torta de filtro fue enjuagada con metanol. El filtrado se concentró y el material resultante fue purificado por cromatografía instantánea de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para dar un aceite oscuro. El aceite fue titulado con 10% de éter en hexanos para dar un sólido de color carne (4.2 g, 16.9 mmol, 89% 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'-bi(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0.150 g, 0.183 mmol), carbonato de sodio (1 M en agua, 5.50 mmol), 1,4-dioxano (4.1 mL) e isopropanol (1.4 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. El sistema fue purgado con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, agitó vigorosamente y calentó a 100ºC durante 3.5 horas. La mezcla resultante se diluyó con 20% de metanol en diclorometano y todos los volátiles eliminados bajo presión reducida. El residuo fue absorbido en 20% de metanol en diclorometano y se concentró bajo presión reducida con gel de sílice. El residuo fue purificado usando cromatografía instantánea (1-10% metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (0.669 g, 1.818 mmol, 99% rendimiento) como un sólido café. MS (ESI) *m/z* 369.1 $[M+1]^+$.

I. 7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se agregó bromuro de cianógeno (0.059 g, 0.556 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) a una solución 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 0ºC. La mezcla café oscuro resultante fue tapada y agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró y purificó usando HPLC preparatoria de fase en reversa (5-50% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y la mayoría del solvente eliminado bajo presión reducida. El residuo fue cargado en una columna de intercambio de iones Strata X-C de Phenomenex. La columna fue lavada sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y 5% de hidróxido de amonio en metanol. El producto eluido con el 5% de hidróxido de amonio en eluyente de metanol y se concentró bajo presión reducida y se secó al alto vacío a 50ºC para dar el producto deseado (0.130 g, 0.331 mmol, 62% rendimiento) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O y DMSO-d_6) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.56 (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-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 3-(4-bromo-3-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol. Se disolvió 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (10.0 g, 51.0 mmol) en etanol (200 mL) con agitación y se enfrió a 0ºC bajo nitrógeno. Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos. La mezcla de reacción resultante fue tapada y agitada al mismo tiempo calentando lentamente a temperatura ambiente durante 5.5 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar 13.86 g de un sólido blanco crudo. El sólido blanco crudo, hidrazida fórmica (4.48 g, 74.6 mmol), trietilamina (28.0 mL, 199 mmol) y etanol (90 mL) se combinaron en un tubo sellado y calentado, con agitación, a 90ºC durante 6.5 horas. Todo el solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo resultante dividido entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo caliente (13 mL), tapado y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue decantado lejos de los sólidos en el fondo del frasco. Los sólidos fueron lavados con acetato de etilo y éter dietílico y se secaron al vacío a 45ºC para dar el producto deseado (7.47 g, 31.4 mmol, 63% rendimiento) como 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 bajo nitrógeno. 3,4-dihidro-2H-pirano (3.80 mL, 42.0 mmol) y ácido metanosulfónico (0.027 mL, 0.42 mmol) se agregaron y la mezcla resultante se calentó a 50ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de

magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (10-30-50% acetato de etilo en hexanos) dio el producto deseado (2.64 g, 8.22 mmol, 98% rendimiento) como 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. 3-(4-bromo-3-metilfenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (2.294 g, 7.12 mmol), bi(pinacolato)diboro (1.898 g, 7.48 mmol), [1,1'-bi(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (291 mg, 0.36 mmol), acetato de potasio (2.096 g, 21.4 mmol) y sulfóxido de dimetilo (15 mL) se combinaron en un frasco con el fondo redondo y se agitaron. La atmósfera en el frasco fue eliminada al vacío y reemplazada con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se calentó a 90ºC bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla resultante fue diluida con acetato de etilo y se filtró a través de Celita. La torta de filtro se lavó por completo con acetato de etilo. El filtrado fue lavado dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (30-50% de acetato de etilo en hexanos) dio un semi-sólido de cera que fue titulado con hexano a 45ºC. Los sólidos restantes se secaron al vacío para dar el producto deseado (2.10 g, 5.69 mmol, 80% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 370 $[M+1]^{+}$.

D. 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de ter-butilo. Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (2.63 g, 16.24 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(ter-butoxicarbonil-amino)-2-metilpropanoico (3.00 g, 14.76 mmol) en N,N-dimetil-formamida (4 mL) y diclorometano (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla incolora clara resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (3.86 mL, 22.14 mmol) seguido por 3,5-dibromopirazin-2-amina (5.60 g, 22.14 mmol). La mezcla resultante fue calentada a 50ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 71 horas. Se eliminó diclorometano bajo presión reducida. El residuo fue diluido con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa de agua fue extraída con acetato de etilo. Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo fue titulado con 30% de acetato de etilo en hexano y los sólidos recolectados por filtración al vacío. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía instantánea (5-50% acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron con

los sólidos obtenidos por filtración y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se secó al alto vacío para dar el producto deseado (2.38 g, 5.43 mmol, 37% rendimiento) como un sólido blanco crudo. 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 agregó 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 ter-butilo (1.04 g, 2.374 mmol) en diclorometano (20 mL). La solución amarilla clara resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Todos los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida y el residuo se secó al alto vacío para dar un semi-sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 339.1 $[M+1]^+$. Se agregó sulfato de sodio (1.686 g, 11.87 mmol) seguido por 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído (0.396 g, 3.09 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 mL). La mezcla resultante fue agitada vigorosamente y se calentó a 80ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 2.5 horas. Más 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído (0.100 g, 0.780 mmol) y sulfato de sodio (1.00 g, 7.04 mmol) se agregaron y el calentamiento a 80ºC continuó durante otras 2 horas. La solución amarilla resultante fue eliminada por pipeta del sulfato de sodio sólido en un frasco con fondo redondo seco de 250 mL equipado con una barra agitadora. La mezcla resultante fue agitada vigorosamente y se enfrió a 0ºC bajo nitrógeno. Se agregó triacetoxiborohidrato de sodio (0.553 g, 2.61 mmol) lentamente. La mezcla resultante fue agitada vigorosamente 0ºC bajo nitrógeno durante 30 minutos. El baño frío fue eliminado y la mezcla resultante agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla fue enfriada a 0ºC y se agregó más tri-acetoxiborohidrato de sodio (0.250 g, 1.180 mmol). El baño frío fue eliminado y la mezcla resultante agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1.5 horas. Se agregó más triacetoxiborohidrato (0.055 g, 0.260 mmol). La mezcla resultante fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora y después fue agitada durante la noche a 0ºC. La mezcla resultante fue diluida con metanol y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida. El residuo fue absorbido en metanol, se filtró y purificó usando HPLC preparatorio de fase en reversa (10-40% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y el solvente eliminado bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el producto deseado (0.890 g, 1.978 mmol, 67% rendimiento) como una espuma-sólido ligeramente amarillo. MS (ESI) *m/z* 451.3 $[M+1]^+$.

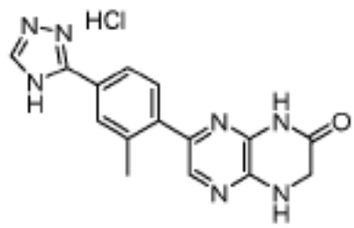
F. 6-bromo-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Trifluoroacetato de N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-metil-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-propanamida (0.856 g, 1.517 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.321 mL, 7.59 mmol) y 1,4-dioxano (25 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. El sistema fue purgado con nitrógeno y la mezcla resultante fue sellada, agitada vigorosamente y calentada a 110ºC durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía instantánea (5-50% acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado (0.394 g, 1.068 mmol, 70% rendimiento) como un 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. 3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetra-metil-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 equivalente), [1,1'-bi(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0.1 equivalente), 1 M carbonato de sodio en agua (3 equivalentes), 1,4-dioxano e isopropanol se combinaron y el sistema fue purgado con nitrógeno. La mezcla resultante fue agitada vigorosamente y calentada a 100ºC durante 1.5 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida. El residuo fue dividido entre diclorometano y agua, agitado y las capas se separaron. La capa de agua fue extraída con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea (20-100% de acetato de etilo en hexano seguido por 0-10% de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado en 97% de rendimiento. MS (ESI) *m/z* 532.7 $[M+1]^+$.

H. 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se agregó 6 N de ácido clorhídrico 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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en etanol a 80ºC. La mezcla resultante fue agitada vigorosamente y se calentó a 80ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 70 minutos. La mezcla resultante fue filtrada y purificada usando HPLC preparatoria de fase en reversa (10-65% de acetonitrilo +

0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el acetonitrilo fue eliminado bajo presión reducida. Se recolectaron sólidos por filtración al vacío, se lavaron por completo con agua y éter dietílico y se secaron al alto vacío a 50ºC para dar el producto deseado en 48% rendimiento. ^{1}H NMR (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: Clorhidrato de 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil9-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 2-(5-bromo-3-(2,4-dimetoxibencilamino)pirazin-2-ilamino)-acetato de etilo. 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (ver ejemplo 1.C) (1.06 g, 3.13 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0.601 g, 3.60 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.63 mL, 9.38 mmol) y dimetilsulfóxido (1.6 mL) se combinaron en un recipiente de microondas con una barra agitadora y calentado en un reactor de microondas a 150ºC durante 2 horas. La mezcla resultante fue purificada usando cromatografía instantánea (5-60% de acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y concentraron casi a sequedad bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo (2 mL) y hexano (18 mL). Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración al vacío, se lavaron con hexano y secaron al alto vacío para dar el producto deseado (0.636 g, 1.495 mmol, 48% rendimiento) como un sólido rosa claro. ^{1}H NMR (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 $[M+2]^+$.

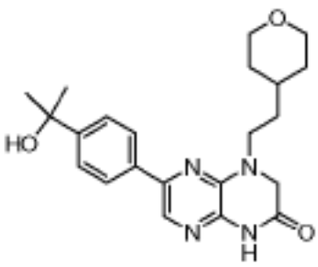
B. Trifluoroacetato de 7-bromo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona. 2-(5-bromo3-(2,4-dimetoxibencilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (0.484 g, 1.138 mmol), metanol (0.461 mL, 11.38 mmol) y TFA (7 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. El sistema fue purgado con nitrógeno. La mezcla resultante fue sellada, agitada vigorosamente y calentada a 75ºC en un baño de aceite durante 25 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua (14 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se recolectaron sólidos por filtración al vacío, se lavaron con agua y éter dietílico y se secaron al alto vacío para dar el producto deseado (0.375 g, 1.093 mmol, 96% rendimiento) como un sólido rosa. MS (ESI) *m/z* 229.0 $[M]^+$, 231.3 $[M+2]^+$.

C. 7-(2-metiil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (ver ejemplo 2.C) (0.465 g, 1.259 mmol), trifluoroacetato de 7-bromo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0.432 g, 1.259 mmol), [1,1'-bi(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0.103 g, 0.126 mmol), carbonato de sodio (1 M en agua, 3.78 mL, 3.78 mmol), 1,4-dioxano (2.5 mL) e isopropanol (1 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitada. El sistema fue purgado con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, agitó vigorosamente y calentó a 100ºC durante 70 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua y diclorometano y se filtró a través de un embudo poroso. Se lavaron sólidos con 20% de metanol en diclorometano. El filtrado y lavado se combinaron y el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue titulado con acetonitrilo. Se agregó agua. Se recolectaron sólidos por filtración al vacío y se lavaron por completo con agua y éter dietílico. Se lavaron los sólidos con 20% de metanol en diclorometano. El filtrado y lavado se combinaron y el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue absorbido en DMSO caliente y metanol, filtrado y purificado usando HPL preparatorio de fase en reversa (20-65% de acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se concentraron casi a sequedad bajo presión reducida. Se recolectaron sólidos por filtración al vacío, se lavaron con agua y se secaron al alto vacío para dar el producto deseado (0.072 g, 0.184 mmol, 15% rendimiento) como un sólido blanco crudo. MS (ESI) *m/z* 392.1 $[M+1]^+$.

D. Clorhidrato de 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se agregó 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 80ºC. El sistema fue purgado con nitrógeno. La mezcla resultante se selló y calentó a 80ºC. La mezcla resultante se calentó a 80ºC durante 25 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se recolectaron sólidos por filtración, se lavaron con metanol y se secaron al alto vacío a 40ºC para dar el producto deseado (0.058 g, 0.169 mmol, 94% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (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. Una solución de 2-amino-3,4-dibromopirazina (6.17 g, 23.7 mmol) y anhídrido bromoacético (3.0 g, 11.9 mmol) en acetonitrilo (40 mL) fue agitada a 70ºC. Al completar el consumo de material de partida (por TLC), la solución fue condensada y dividida entre agua y acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía de columna Biotage (5-80% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (3.78 g, 10.1 mmol, 85% 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-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 2-bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (3.30 g, 8.83 mmol) y clorhidrato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (1.46, 8.83 mmol) y etilamina de diisopropilo (6.67 mL, 35.3 mmol) se combinaron y calentaron a 85ºC. Al completar el consumo de material de partida (por TLC), la solución de reacción

se condensó y purificó vía cromatografía Biotage (0-100% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (1.53 g, 4.48 mmol, 50% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 341.4 $[M]^+$, 343.1 $[M+2]^+$.

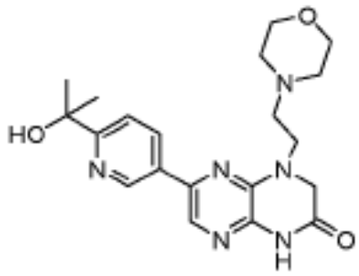
C. 2-(4-bromofenil)propan-2-ol. 1-(4-bromofenil)etanona (9.25 g, 46.5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (200 mL). La solución se enfrió en un baño a -50ºC. Se agregó bromuro de metilmagnesio (3M en éter, 46.5 mL, 139 mmol) sobre un periodo de 15 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 20 horas. La reacción fue extinguida con cloruro de amonio saturado y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para dar un aceite. El aceite se purificó sobre una columna de gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar al producto un aceite incoloro (9.1 g, 46.2 mmol, 91% 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. 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (4.7 g, 21.85 mmol), bi(pinacolato)diboro (6.66 g, 26.2 mmol), acetato de potasio (6.43 g, 65.6 mmol) y sulfóxido de dimetilo (50 mL) se agitaron y desgasearon al vacío durante 10 minutos. Complejo de [1,1'-bi(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0.892 g, 1.093 mmol) se agregó y la reacción se desgaseó durante otros 5 minutos. La reacción entonces se calentó a 80ºC bajo nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo con 1:1 éter:acetato de etilo y agua. La emulsión negra resultante se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado combinado con capas de extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se purificó sobre columna de gel de sílice (0-25% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después titularon en hexanos para dar un sólido blanco (4.0 g, 15.3 mmol, 70% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 263.3 $[M+1]^+$.

E. 6-(4-(2-hidroxipropan2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 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-dioxa-borolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0.192 g, 0.733 mmol) y diclorometano de dicloro[1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.030 g, 0.037 mmol) se combinaron en dimetilformamida (1.0 mL). Se agregó carbonato de sodio (0.311 g, 2.93 mmol) en agua (0.2 mL) y la solución de reacción entonces se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado y lavado de acetato de etilo se combinaron

y el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El material resultante fue purificado usando cromatografía de columna Biotage (0-5% metanol en acetato de etilo) seguido por titulación con dimetilformamida y agua para dar el compuesto del título (0.074 g, 0.19 mmol, 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.39 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.39 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.1, 2.39 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.59 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 9.59 Hz, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.66 (S, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.25 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 397.2 $[M+1]^+$; mp 210-212ºC.

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-(3,4-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 hicieron reaccionar en acetonitrilo (10 mL) a 70ºC durante 16 horas. La solución se condensó y diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con una solución 1:1 de bicarbonato de sodio (saturado) y carbonato de potasio (1.75 M en agua) (4X). Los orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El sólido resultante fue titulado con 10% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (3.12 g, 9.3 mmol, 72% 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. A una solución de 2-cloro-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (3.0 g, 9.11 mmol) en acetona (40 mL) se agregó yoduro de sodio (13.65 g, 91 mmol) disuelto en acetona (20 mL). La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue condensada bajo 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 filtró y el solvente fue eliminado bajo

presión reducida para dar el producto crudo. El sólido se diluyó con 10% acetato de etilo en hexanos (40 mL) y se sonificó al mismo tiempo raspando los lados del frasco. La solución entonces se calentó bajo una pistola de calor durante 5 minutos, después se enfrió al mismo tiempo sonificando a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y lavó con hexanos adicionales y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (3.0 g, 7.13 mmol, 78% 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. N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida (0.5 g, 1.188 mmol), diisopropiletilamina (0.415 mL, 2.376 mmol) y 2-morfolinoetanamina (0.162 g, 1.248 mmol) se combinaron en acetonitrilo (5 mL). La solución se calentó a 45ºC durante 1 hora. La solución se condensó y diluyó con 75% acetato de etilo en hexanos. El sólido resultante fue filtrado y el filtrado recolectado y condensado seguido por purificación vía cromatografía Biotage (0-75% acetato de etilo en hexanos después 0-10% metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.228 g, 0.67 mmol, 56% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 342.4 $[M]^+$, 344.4 $[M+2]^+$.

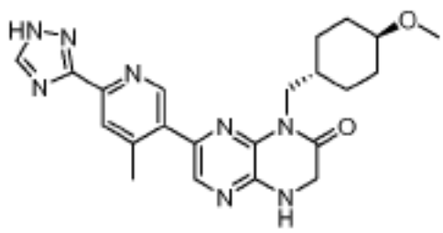
D. 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol. Se disolvió 2,5-di-bromopiridina (1.04 g, 4.39 mmol) en tolueno (22 mL) en un frasco con el fondo redondo de 100 mL. La mezcla se enfrió a -78ºC. Se agregó *n*-butillitio (3.02 mL, 4.83 mmol) en forma de gotas. La mezcla fue agitada durante 30 minutos, seguido por la adición de acetona (2 mL). La mezcla fue agitada 40 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla fue lavada con cloruro de amonio (5% ac, 50 mL), agua (50 mL) y después salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por Biotage (16% acetato de etilo en hexanos). La concentración de las fracciones deseadas dio el producto (0.82 g, 3.78 mmol, 86% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 216.0 $[M]^+$, 218.1 $[M+2]^+$.

E. 2-(5-trimetilstanil)piridin-2-il)propan-2-ol. 2-(5-bromo-piridin-2-il)propan-2-ol (0.34 g, 1.574 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametil-distanano (0.361 mL, 1.652 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0.182 g, 0.157 mmol) se combinaron en tolueno (5 mL) en un frasco resellable de 50 mL. La reacción fue agitada a 115ºC durante 1.5 hora. La mezcla entonces se concentró a aproximadamente un volumen de 2 mL. El residuo fue purificado vía Biotage (16% acetato de etilo en hexanos). La concentración de las fracciones deseadas dio el

compuesto del título (0.33 g, 1.10 mmol, 70% 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. 6-bromo-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazono[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0.228 g, 0.666 mmol) y 2-(5-(trimetilestanil)piridin-2-il)propan-2-ol (0.220 g, 0.733 mmol) se combinaron en dimetilformamida (3 mL). La solución fue purgada con gas de nitrógeno seguido por la adición de dicloro-metano de dicloro[1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.109 g, 0.133 mmol). La solución fue calentada a 100ºC durante 2 horas. La solución fue condensada bajo presión reducida y el aceite resultante purificado vía HPLC preparativo de fase en reversa (5-60% acetonitrilo + 0.1 TFA en H_2O + 0.1% TFA, en 30 minutos) y las fracciones deseadas fueron cargadas en una columna de intercambio de iones Strata-XC. La columna fue lavada sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto eluido con el 5% de hidróxido de amonio en metanol y se concentró bajo presión reducida y se secó para dar el compuesto del título (0.070 g, 0.18 mmol, 26% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.33 (br s, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.59, 2.34 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 4.49 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 2.40 – 2.48 (m, 4H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 399.2 $[M+1]^+$; mp 239-241ºC.

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. 2,5-dibromo-4-metilpiridina (5.0 g, 19.9 mmol), cianuro de cobre (1.43 g, 15.9 mmol), cianuro de sodio (0.801 g, 16.3 mmol) y dimetilformamida (30 mL) se combinaron en un recipiente de reacción sellado y se calentó a 158ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía instantánea de gel de sílice (0-80% acetato de etilo en hexanos). El material resultante se sometió a una segunda columna de gel de

sílice (0-20% metanol en diclorometano). Se combinaron y concentraron fracciones limpias para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.30 g, 11.6 mmol, 58% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 198.0 $[M+1]^+$.

B. 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Un frasco con el fondo redondo de 3 cuellos de 2000 mL fue cargado con 2-amino-3,5-dibromopirazina (172 g, 680 mmol) en dimetilformamida (860 mL) y se enfrió a 0-5ºC. Se agregó carbonato de cesio (288 g, 884 mmol) en una porción seguido por la adición en forma de porción de cloroacetato de etilo (87 mL, 816 mmol). La solución se dejó calentar a 20-25ºC después se calentó a 55ºC (exotérmico observado, temperatura máxima observada 76ºC). Una vez bajada la temperatura de reacción interna a 65ºC, la reacción se calentó a 65ºC por ~ 4 horas. La reacción se enfrió a 20-25ºC y se filtró a través de papel de filtro para eliminar sales inorgánicas y el sólido fue lavado con dimetilformamida (3 vol). El filtrado se agregó en forma de gotas a 16 vol de agua helada (8 vol hielo/8 vol agua) y la suspensión se dejó agitar durante 12-24 horas. El sólido café resultante se aisló después de filtración y se lavó con agua (10 vol) y se secó al aire. Se disolvió producto crudo en éter metil t-butílico (3.46 L, 15 vol). Se agregó carbón (C-906 de Ecosorb, 20% en peso, 46.1 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el carbón fue eliminado sobre un lecho de celita y el filtrado se concentró a sequedad. El crudo se disolvió en acetato de etilo (576 mL, 2.5 vol) se agregó y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. El producto fue recolectado por filtración, lavado con heptano (2-3 vol) y se secó al alto vacío a 35-40ºC durante 16 horas para dar el compuesto deseado como un sólido blanco crudo (109 g, 47% rendimiento). Una segunda cosecha fue aislada de licor madre de la siguiente manera: el filtrado se concentró para dar un aceite crudo. Se agregó acetato de etilo (1 vol.). La solución resultante se sembró con producto previamente aislado y se enfrió a 0-5ºC durante 1 hora. El sólido resultante fue recolectado por filtración y lavado con acetato de etilo:heptano frío (1:1 mezcla, <1 vol). El sólido se secó como se describió previamente y se combinó con la primera cosecha para proveer el compuesto del título (132 g, 57% rendimiento total). 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-dihidro-pirano[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una solución de 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (500 mg, 1.47 mmol), ((trans)-4-metoxiciclohexil)metanamina (317 mg, 2.21 mmol) y diisopropiletil amina (0.77 mL, 4.42 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (8.0

mL) se colocó en un recipiente de microondas (20 mL). La reacción se calentó a 150ºC durante 1 hora. La reacción fue vertida en agua, extraída con acetato de etilo (2x100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material resultante fue disuelto en ácido acético (30 mL) y colocado en un tubo sellado. La reacción se calentó a 120ºC durante la noche. La solución se enfrió, concentró bajo presión reducida, neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, extrajo con acetato de etilo (3x100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y adsorbió en gel de sílice. Purificación por cromatografía instantánea (50% acetato de etilo en hexanos) dio un sólido naranja claro (400 mg, 1.12 mmol, 76% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 355.2 $[M+]^+$, 357.2 $[M+2]^+$.

D. 1-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(trimetilestanil)-3,4-dihidropirazin[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 7-bromo-1-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (2.71 g, 7.63 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildistanano (3.00 g, 9.15 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)dipaladio(0) (882 mg, 0.76 mmol) se combinaron en un tubo sellado cargado con dioxano anhidro (40 mL) y purgado con gas de nitrógeno. La reacción se calentó a 100ºC durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celita, se lavó celita con acetato de etilo y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía instantánea (0-50% acetato de etilo en hexano) y se combinaron fracciones deseadas y se concentraron para dar un sólido amarillo claro (2.32 g, 5.28 mmol, 69% 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. 1-(((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(trimetilstanil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0.721 g, 1.64 mmol), 5-bromo-4-metilpicolinonitrilo (0.323 g, 1.64 mmol), tri(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (0.150 g, 0.164 mmol), trietilamina (0.687 mL, 4.93 mmol), tri-orto-toilfosfina (0.100 g, 0.328 mmol) y dimetilformamida (8 mL) se combinaron en un recipiente de reacción sellado. Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 5 minutos y la reacción se calentó a 100ºC durante 3 horas. La reacción se filtra, concentra y purifica por cromatografía de columna de gel de sílice (0-80% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones fueron combinadas y concentradas para dar el compuesto del título crudo usado directamente para el siguiente paso (0.607 g, 1.55 mmol, 94% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 393.5 $[M+1]^+$.

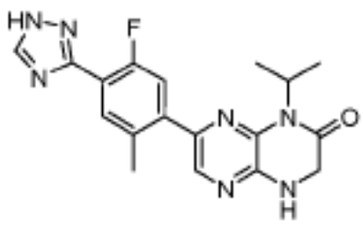
F. 5-(8-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida. 5-(8-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino-[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinonitrilo (0.608 g, 1.55 mmol), ácido trifluoroacético (2.0 mL, 26.0 mmol) y ácido sulfúrico (0.5 mL, 9.38 mmol) se combinaron y calentaron a 65ºC durante 1 hora. El pH de reacción fue ajustado a 10 con carbonato de sodio y la solución resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 15 mL). Se recolectaron capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y purificaron usando HPLC preparatoria de fase en reversa (10-100% acetonitrilo + 0.1% TFA en H_2O + 0.1% TFA, en 30 minutos). Se combinaron fracciones limpias y se condensaron bajo presión reducida y se secaron al alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.425 g, 1.04 mmol, 67% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 411.5 $[M+1]^+$.

G. (Z)-N-((dimetilamino)metileno)-5-(8-(((trans)-4-metoxi-ciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida. 5-(8-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida (0.412 g, 1.00 mmol), dineopentilacetal de dimetilformamida (1.5 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se combinaron y calentaron a 85ºC durante 3 horas. La reacción se concentró bajo un chorro de nitrógeno colocado en recipiente de reacción. El producto crudo fue usado directamente para el siguiente paso (0.467 g, 1.00 mmol, 100% 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. (Z)-N-((dimetilamino)metileno)-5-(8-(((trans)-4-metoxi-ciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida (0.467 g, 1.00 mmol) se agregó a ácido acético (6 mL). La reacción se enfrió a 0ºC e hidracina (1.00 mL, 32 mmol) se agregó en forma de gotas. La reacción se dejó agitar y calentar a 25ºC en 10 minutos. La reacción fue concentrada bajo un chorro de nitrógeno colocado en recipiente de reacción. Se agregó agua (5 mL) y el producto fue recolectado por filtración y purificado usando HPLC semi-preparatoria de fase en reversa (20-70% acetonitrilo + 0.1% TFA en H_2O + 0.1% TFA, en 30 minutos). Fracciones limpias fueron combinadas y condensadas bajo presión reducida y se secaron al alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.046 g, 0.106 mmol, 11% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (s,1H), 4.30 (s, 2H), 3.99 (d, *J* =

7.03 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.71 – 2.76 (m, 3H), 2.06 (br, s, 2H), 1.80 – 1.89 (m, 1H), 1.74 (br s, 2H), 1.09 (d, *J* = 11.32 Hz, 4H); MS (ESI) *m/z* 435.5 $[M+1]^+$.

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



A. 2-(5-bromo-3-(isopropilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo. Una mezcla de 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (ver ejemplo 6.B) (1.5 g, 4.43 mmol), isopropilamina (0.17 g, 4.87 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1.14 g, 8.84 mmol) y dimetilsulfóxido (10 mL) en un frasco de reacción se calentó en un baño de aceite a 150ºC durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, evaporó bajo presión reducida y se purificó en cromatografía de columna de gel de sílice (10-20% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (780 mg, 55.7% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 316.9 $[M+1]^+$.

B. 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla de 2-(5-bromo-3-(isopropilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (780 mg, 2.26 mmol), metanol (5 mL) y TFA (10 mL) en un recipiente sellable fue purgado con nitrógeno, se selló, agitó vigorosamente y calentó a 90ºC con un baño de aceite durante 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol y el solvente fue eliminado bajo presión reducida. Se agregó metanol (10 mL) y el solvente fue eliminado bajo presión reducida una vez más. Se agregó metanol (10 mL) y bicarbonato de sodio. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente hasta pH = 6 (en agua), el solvente fue eliminado bajo presión reducida. Se agregó agua (20 mL). La mezcla fue extraída con cloruro de metileno (20 mLx3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró para dar el producto crudo y se purificó en cromatografía de columna de sílice (10-20%

acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (360 mg, 39.4% rendimiento).

C. 1-isopropil-7-(trimetilstanil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona. 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona (0.5 g, 1.844 mmol), hexametildi-estaño (0.725 g, 2.213 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.213 g, 0.184 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. Gas de nitrógeno fue burbujeado a través de la solución. El recipiente fue sellado, agitado vigorosamente y calentado a 100ºC durante 2 horas. La mezcla negra nubosa resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y la torta de filtro se lavó por completo con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía de columna instantánea de gel de sílice (20-80% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0.49 g, 1.38 mmol, 75% rendimiento) como un sólido amarillo-blanco. MS (ESI) *m/z* 357.4 $[M+2]^+$.

D. 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida. A 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 80ºC durante 16 horas. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla resultante fue vertida en agua helada. El precipitado resultante fue recolectado por filtración, lavado con agua y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (41 g, 95% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 230.0 $[M+1]^+$.

E. 4-bromo-N-((dimetilamino)metileno)-2-fluoro-5-metil-benzamida. Una solución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida (20 g, 86 mmol) en dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (200 mL) fue agitada a 100ºC bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró y secó para dar el producto deseado (24.6 g, 95% rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 287.0 $[M+1]^+$.

F. 3-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol. A una solución de 4-bromo-N-((dimetilamino)metileno)-2-fluoro-5-metil-benzamida (24.6 g, 86.2 mmol) en ácido acético (200 mL) se agregó en forma de gotas hidrato de hidracina (25 mL, 0.70 mol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue filtrada lavada con agua (500 mL x 3) y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (15 g, 68% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 256.0 $[M+1]^+$.

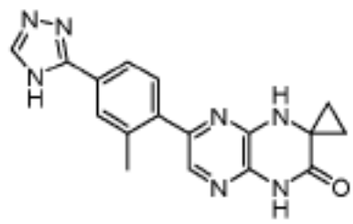
G. 3-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. Una solución de 3-(4-bromo-2-fluoro-5-metil-fenil)-1H-1,2,4-triazol (15 g,

60 mmol), ácido tolueno-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 80ºC bajo nitrógeno durante 15 horas. La mezcla resultante se concentró y purificó en columna de gel de sílice (1-25% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto de triazol protegido (15 g, 75% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 340.0 $[M+1]^+$.

H. 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 1-isopropil-7-(trimetilstanil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona (300 mg, 0.84 mmol), 3-(4-bromo-2-fluoro-5-metil-fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (428 mg, 1.26 mmol) y dicloruro de bi(trifenilfosfina)paladio(II) (56 mg, 0.08 mmol) se combinaron en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). La mezcla fue desgaseada y calentada a 140ºC bajo nitrógeno durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado se dividió entre acetato de etilo (15 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró bajo presión reducida y se purificó por TLC preparativo (15% metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento 52%) como un sólido.

I. 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-iso-propil-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 solución de clorhidrato metanólico (20 mL, 2 M) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL) y la mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (25 mLx2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, evaporó bajo presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (50-100% acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (75 mg, 46% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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-spiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona



A. 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)ciclopropilcarbamato de etilo. 1,1'-carbonildiimidazol (4.37 g, 27.0 mmol) se agregó a una solución agitada de ácido 1-(ter-butoxicarbonilamino)ciclopropano-carboxílico (4.93 g, 24.50 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) y diclorometano (12 mL) a temperatura ambiente. La mezcla amarillo claro resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas. N,N-diisopropiletilamina (8.54 mL, 49.0 mmol) se agregó seguido por 3,5-dibromopirazin-2-amina (9.29 g, 36.8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 60 horas. 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 concentró bajo presión reducida. El residuo fue absorbido en diclorometano y se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (5-60% acetato de etilo en hexano). El residuo fue titulado con 15% acetato de etilo en hexano y se secó al alto vacío para dar el producto deseado (5.349 g, 12.27 mmol, 50% rendimiento) como un sólido blanco crudo. ^{1}H NMR (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* 473.3 $[M+1]^+$, 459.1 $[M+Na]^+$.

B. Bitrifluoroacetato de 1-amino-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-ciclopropanocarboxamida. TFA (6.02 mL, 78 mmol) se agregó a una mezcla agitada de 1-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbonil)ciclopropil-carbamato de ter-butilo (3.410 g, 7.82 mmol) en diclorometano (20 mL). La solución amarillo claro resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Todos los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida y el residuo se secó al alto vacío a 40ºC

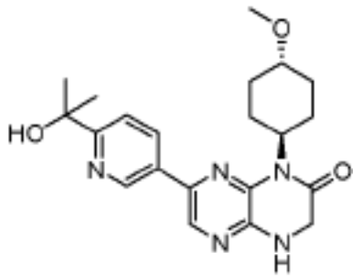
para dar el producto deseado (4.42 g, 7.85 mmol, 100% rendimiento) como un sólido amarillo de cera. MS (ESI) *m/z* 337.1 $[M+1]^+$.

C. 7'-bromo-1'H-spiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]-pirazin]-3'(4'H)-ona. Bitrifluoroacetato de 1-amino-N-(3,5-dibromo-pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (0.394 g, 0.700 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.610 mL, 3.50 mmol) y 1,4-dioxano (6 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. El sistema fue purgado con nitrógeno. La mezcla resultante fue sellada, agitada vigorosamente y calentada a 110ºC durante 2 horas. Se eliminaron volátiles bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y metanol, se filtró y purificó usando HPLC preparatoria de fase en reversa (10-65% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen el producto deseado fueron combinadas, neutralizadas con bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mayoría del solvente eliminado bajo presión reducida. Se recolectaron sólidos por filtración al vacío, se lavaron por completo en agua y se secaron al alto vacío para dar el producto deseado (0.141 g, 0.553 mmol, 79% rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 1.29 – 1.38 (m, 2H), 0.91 – 1.01 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 255.1 $[M]^+$, 257.0 $[M+2]^+$.

D. Trifluoroacetato de 7'-(2-metil-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-spiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4H)-ona. 3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (ver ejemplo 2.C) (0.201 g, 0.545 mmol), 7'-bromo-1'H-spiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4H)-ona (0.139 g, 0.545 mmol), [1,1'-bi(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0.045 g, 0.054 mmol), carbonato de sodio (1M en agua, 1.635 mL, 1.635 mmol), 1,4-dioxano (1.2 mL) e isopropanol (0.4 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. El sistema fue purgado con nitrógeno. La mezcla resultante fue sellada, agitada vigorosamente y calentada a 100ºC durante 1 hora. Los orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue absorbido en DMSO y metanol, se filtró y purificó usando HPLC preparatoria de fase en reversa (20-70% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y el solvente eliminado bajo presión reducida. El residuo se secó al alto vacío para dar el producto deseado (0.109 g, 0.205 mmol, 38% rendimiento) como 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-spiro[ciclo-propano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona. 6 N ácido clorhídrico (0.171 mL, 1.025 mmol) se agregó 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-spiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]-pirazin]-3'(4'H)-ona (0.109 g, 0.205 mmol) en etanol (4 mL) a 80ºC. La mezcla resultante fue agitada vigorosamente y se calentó a 80ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró y purificó usando HPLC preparatoria de fase en reversa (10-60% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas, neutralizadas con bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mayoría del solvente eliminado bajo presión reducida. Se recolectaron sólidos por filtración al vacío, se lavaron por completo con agua y se secaron al alto vacío a 45ºC para dar el producto deseado (0.027 g, 0.079 mmol, 39% rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (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. 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (ver ejemplo 6.B) (30.0 g, 88 mmol), trans-4-metoxiciclo-hexanamina (17.15 g, 133 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (30.8 mL, 177 mmol) y dimetilsulfóxido (70.8 mL) se combinaron en un frasco de reacción con una barra agitadora y se calentó en un baño de aceite a 150ºC durante 16 horas con agitación. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y los volátiles fueron eliminados bajo presión

reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de gel de sílice en un SP1 Biotage (12% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los volátiles orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida. El residuo fue titulado con 5% acetato de etilo en hexano. Se recolectaron sólidos por filtración al vacío, se lavaron con hexano y se secaron al vacío para dar etilo el compuesto del título (15.37 g, 39.7 mmol, 44.8% rendimiento) como un sólido blanco crudo. 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 fue dividida en 3 tubos sellados separados y elaborados por separado. El material entonces fue combinado después de purificación. 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) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. El sistema fue purgado con nitrógeno y la mezcla resultante fue sellada, agitada vigorosamente y calentada a 90ºC con un baño de aceite durante 18.5 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol y todo el solvente fue eliminado bajo presión reducida. Se agregó metanol (100 mL) y todo el solvente fue eliminado bajo presión reducida una vez más. Se agregó metanol (100 mL) y bicarbonato de sodio (12.4 g, 147 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta pH=6 (en agua). La mezcla se concentró a casi sequedad. Se agregó agua (100 mL). Los sólidos cafés resultantes fueron recolectados por filtración al vacío y se lavaron con agua. Los sólidos cafés se disolvieron en metanol caliente y acetonitrilo y se purificaron usando cromatografía de columna instantánea C18 de fase en reversa (20-100% acetonitrilo en agua). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y concentraron casi a sequedad bajo presión reducida. Se recolectaron sólidos por filtración al vacío, se lavaron con agua y secaron al alto vacío para dar el producto deseado (4.88 g, 14.3 mmol, 55% rendimiento) como un sólido carne claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.66 (tt, *J* = 3.61, 12.20 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 1.56 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06 – 3.17 (m, 1H), 2.42 (qd, *J* = 3.51, 12.89 Hz, 2H), 2.10 (d, *J* = 10.93 Hz, 2H), 1.61 (d, *J* = 10.93 Hz, 2H), 1.10 – 1.24 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 341.3 $[M]^+$, 343.1 $[M+2]^+$.

C. 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 2-(5-(tri-metilstanil)piridin-2-il)propan-2-ol (ver ejemplo 5.E) (9.43 g, 31.4 mmol), 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (10.02 g, 29.4 mmol),

aducto de diclorometano de [1,1'-bi(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (2.398 g, 2.94 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (25 mL) se combinaron en un frasco con el fondo redondo con una barra agitadora. La atmósfera en el recipiente fue eliminada al vacío y reemplazada con gas de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante fue agitada vigorosamente y se calentó a 120ºC bajo nitrógeno durante 35 minutos. La mezcla resultante fue purificada usando cromatografía instantánea, dividida en 4 columnas separadas, (2-15% metanol en diclorometano). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y la mayoría del solvente eliminado bajo presión reducida. La mezcla resultante se purificó usando HPLC preparatoria de fase en reversa (20-40% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos), dividida en 6 corridas. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y todo el acetonitrilo y parte del agua fueron eliminadas bajo presión reducida a 25ºC. La solución amarilla restante fue cargada en 50 g de resina de intercambio de iones Strata-X-C de Phenomenex. La columna fue lavada sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto eluido con el 5% de hidróxido de amonio en lavado de metanol y se concentró bajo presión reducida y se secó al alto vacío para dar el producto deseado (4.85 g, 12.20 mmol, 42% rendimiento) como una espuma-sólido rosa. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.03 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 2.34, 8.20 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt, J = 3.71, 12.10 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt, J = 4.00, 10.84 Hz, 1H), 2.58 (qd, J = 2.93, 12.82 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 10.15 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 10.93 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17 – 1.35 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 398.3 $[M+1]^+$; mp 196-198ºC (no corregido).

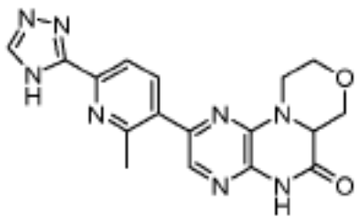
D. 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (propuesta alterna). 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1 equivalente) y clorhidrato de trans-4-metoxiciclohexanamina (1.5 equivalente), NMP y DIPEA se combinaron y calentaron a 127ºC y se mantuvieron a esa temperatura durante 18 horas. Al completar la reacción, la mezcla se enfrió a 35ºC en 4 horas. La solución fue transferida a una mezcla de acetato de etilo y 5% de salmuera. La capa orgánica fue concentrada por destilación al vacío a un volumen bajo, enfriada a temperatura ambiente y los sólidos fueron recolectados por filtración al vacío. Los sólidos fueron lavados con MTBE y el producto se secó en un horno al vacío para dar 41% rendimiento de 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1 equivalente), agua y 85% ácido fosfórico (3:1) se

calentó a 80ºC en 1 hora. Se mantuvo el calentamiento a 25ºC y se filtró para dar un producto crudo como sólido carne. Los sólidos resultantes se lavaron con agua, suspendieron en agua y se filtraron. Los sólidos se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue entre 4 y 8. El material resultante se secó al vacío para dar 89% rendimiento de 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equivalente), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trimetilsililoxi)propan-2-il)piridina (1 equivalente), carbonato de sodio (3 equivalentes) y PdCl2(AmPhos)2 (0.003 equivalente) se combinaron en isopropanol y se calentaron a 70ºC durante 1.5 hora. Elaboración estándar y purificación dieron el compuesto protegido en 93% rendimiento. La desprotección usando condiciones estándar para eliminación de un grupo trimetilsililo y aislamiento dio el compuesto del título.

Alternativamente, 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1 equivalente) y clorhidrato de trans-4-metoxiciclohexanamina (1.5 equivalente), NMP y DIPEA se combinaron y calentaron a 125ºC y mantuvieron a esa temperatura durante 18 horas. Al completar la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a una mezcla de acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso. La capa acuosa fue eliminada y la capa orgánica se lavó sucesivamente con cloruro de sodio acuoso y agua. La capa orgánica se concentró por destilación al vacío a un volumen bajo, se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos fueron recolectados y se secaron para dar 2-(5-bromo-3-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1 equivalente), agua (161 equivalentes) y 85% ácido fosfórico (16.5 equivalentes) se calentó a 80ºC. Al completar la reacción, la mezcla se enfrió a 25ºC, se filtró y los sólidos se lavaron con agua. Los sólidos se resuspendieron en agua y la filtración y lavado se repitieron. El material resultante se secó para dar 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona. 7-bromo-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equivalente), 2-(5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (1.08 equivalente) y $PdCl_2(AmPhos)_2$ (0.0025 equivalente) se combinaron en tetrahidrofurano. La mezcla fue tratada con una solución de carbonato de potasio (2.5 equivalentes) y se calentó a reflujo. Después de enfriar a 40ºC, se agregó tolueno, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución de dihidrogenfosfato de potasio y fue tratada con un barredor metálico (Silia*Bond*® Thiol). La mezcla fue filtrada y destilada con la adición de tolueno hasta que la temperatura alcanzó 100ºC. Al

enfriar los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración y se secaron. El sólido fue combinado con hidroxil tolueno butilado (BHT) ($9x10^{-4}$ equivalente) en IPA y agua (3:5x vol). La mezcla fue calentada a 65ºC y al mismo tiempo manteniendo esta temperatura, se agregó agua (5x vol). Se agregó una cantidad pequeña del compuesto del título (0.02 equivalente) en agua. La mezcla se dejó reposar durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó. Los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración y se secaron para dar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona como un sólido blanco crudo.

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. 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) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. La mezcla resultante fue sellada, agitada vigorosamente y se calentó a 110ºC durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se vertió en un embudo separador que contiene agua y las capas fueron separadas. La capa de agua fue extraída con acetato de etilo dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (10% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.88 g, 9.54 mmol, 49% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 197.3 $[M]^+$.

B. 3-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)morfolino-4-carboxilato de ter-butilo. Una solución de ácido 4-(ter-butoxi-carbonil)morfolino-3-carboxílico (1.500 g, 6.49 mmol) y 1,1'-carbonil-diimidazol (1.578 g, 9.73 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) y diclorometano (6 mL) se agitó 4.5 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. N,N-diisopropiletilamina (2.260 mL, 12.97 mmol) se agregó seguido por 3,5-dibromopirazin-2-amina (3.28 g, 12.97 mmol). La mezcla resultante fue agitada y calentada a 50ºC bajo un condensador de reflujo bajo

nitrógeno durante 2 días. La mezcla resultante se concentró bajo 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 concentraron bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía instantánea (20-30-50% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (2.136 g, 4.58 mmol, 71% rendimiento) como una espuma-sólido 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. 3-(3,5-dibromopirazin-2-ilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato de ter-butilo (2.132 g, 4.57 mmol) se disolvió en dicloro-metano (45 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se agregó TFA (9 mL) y la mezcla amarillo claro resultante fue tapada y agitada a temperatura ambiente durante 2.5 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se secó al alto vacío a 45ºC para dar un aceite amarillo viscoso. El aceite amarillo se disolvió en isopropanol (húmedo) (50 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se agregó bicarbonato de sodio (3.84 g, 45.7 mmol), acetato de paladio(II) (0.103 g, 0.457 mmol) y 4,5-bi(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (0.239 mL, 1.372 mmol). La atmósfera en el frasco fue eliminada y reemplazada con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y calentó a 80ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 mL). Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración al vacío, se lavaron por completo con agua y éter dietílico y se secaron al alto vacío para dar el producto deseado a ~90% pureza (1.441 g, 5.05 mmol, 99% rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 285 $[M]^+$, 287 $[M+2]^+$.

D. 9-(1,1-dimetil-1-estanoetil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona. 9-bromo-6,11,4a-trihidromorfolino-[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona (0.30 g, 1.052 mmol), hexametildi-estaño (0.414 g, 1.263 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.122 g, 0.105 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. Gas de nitrógeno fue burbujeado a través de la solución durante cinco minutos. El recipiente fue sellado, agitado vigorosamente y calentado a 100ºC durante 2 horas. La mezcla negra nubosa resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y la torta de filtro se lavó por completo con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía instantánea Biotage (20-80% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0.350 g, 0.948 mmol, 90% rendimiento) como un sólido amarillo-blanco. MS (ESI) *m/z* 369.5 $[M]^+$.

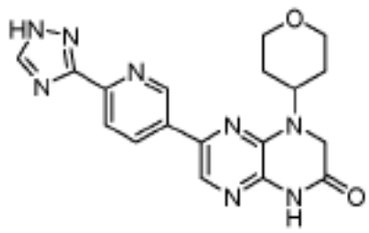
E. 6-metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]-pirazino-[2,3-b]pirazin-9-il))piridina-2-carbonitrilo. 5-bromo-6-metilpicolino-nitrilo (0.080 g, 0.406 mmol), 9-(1,1-dimetil-1-estanoetil)-6,11,4a-tri-hidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona (0.150 g, 0.406 mmol), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.041 g, 0.045 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0.027 g, 0.089 mmol) y trietilamina (0.170 mL, 1.219 mmol) se colocaron en un tubo sellado y se usó N,N-dimetil-formamida (2 mL). Gas de nitrógeno fue burbujeado a través de la mezcla de reacción durante cinco minutos y la reacción fue sellada y calentada a 100ºC durante 1 hora. La mezcla negra nubosa resultante se diluyó con metanol, se filtró y la torta de filtro se lavó por completo con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía instantánea Biotage (50-100% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0.117 g, 0.363 mmol, 89% 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))piridina-2-carboxamida. 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) fue colocado en un frasco con el fondo redondo y al agitar, se agregó una mezcla de TFA (1.6 mL) y ácido sulfúrico (0.4 mL). La suspensión resultante se dejó agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue vertida sobre hielo y el ácido en exceso fue neutralizado cuidadosamente con hidróxido de potasio sólido. El sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua y se secó al alto vacío para dar el compuesto del título (0.153 g, 0.450 mmol, 81% rendimiento) como 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-tri-hidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona. 6-metil-5-(5-oxo(6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-9-il))piridina-2-carboxamida (0.159 g, 0.467 mmol), dineopentil acetal de N,N-dimetilformamida (2 mL, 8.85 mmol), y dimetilsulfóxido (0.5 mL) fueron colocados en un frasco y se calentaron a 85ºC durante 1 hora. La solución se diluyó con ácido acético (5 mL, 87 mmol) e hidracina (0.468 mL, 14.90 mmol) se agregó en forma de gotas. La reacción se dejó agitar a 25ºC durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se neutralizó cuidadosamente con una solución de carbonato de sodio acuoso saturado. Esta solución entonces fue extraída con acetato de etilo tres veces, se concentró bajo presión reducida y se purificó usando HPLC semi-preparatorio de fase en reversa (5-50% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 20 minutos) para dar el compuesto del título (0.03 g, 0.082 mmol, 17.63%

rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.96 – 8.04 (m 2H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (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-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. A una solución de *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida (ver ejemplo 5.B) (6.6 g, 15.8 mmol) y diisopropiletilamina (4.0 g, 31.6 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se agregó tetrahidro-2H-piran-4-amina (6.4 g, 63.2 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (5-20% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1.98 g, 40% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 313.1 $[M+1]^+$.

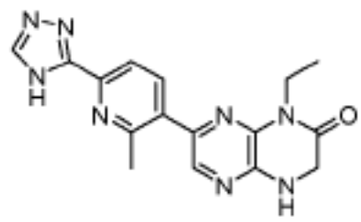
B. 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(trimetilstanil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla desgaseada de 6-bromo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihiddropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1.98 g, 6.35 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1.45 g, 1.27 mmol) y hexametildi-estaño (4.0 g, 12.7 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 90ºC durante 3 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (10-20% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto (1.07 g, 42.3% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 399.1 $[M+1]^+$.

C. 6-(6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla de 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(trimetilstanil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equivalente), 5-bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1.2 equivalente), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio (0.1 equivalente), tri-o-tolilfosfina (0.2 equivalente), trietilamina (3 equivalentes) y *N,N*-

dimetilformamida fue calentada a 95ºC durante 3 horas bajo nitrógeno. La concentración y purificación de cromatografía dieron el producto deseado en 39% rendimiento. MS (ESI) *m/z* 463.1 $[M+1]^+$.

D. 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla de 6-(6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en solución de clorhidrato metanólico fue agitada a temperatura ambiente durante 0.5 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo, que fue lavado con *N,N*-dimetilformamida para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato en 34% rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (ver ejemplo 6.B) (1 equivalente), clorhidrato de etilamina (3.1 equivalentes), *N,N*-diisopropiletilamina (4 equivalentes) en *N*-metil pirrolidona se calentó a 105ºC bajo nitrógeno durante 14 horas. La elaboración estándar de acetato de etilo/agua dio el producto crudo en 77% rendimiento. Este material fue usado sin purificación adicional. 2-(5-bromo-3-(etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo crudo y ácido acético se combinaron en metanol. La mezcla de reacción fue refluida a 60-62ºC bajo nitrógeno durante 16 horas. La reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con metanol y se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo tratado con carbonato de sodio y agitado durante 10 minutos a pH ~7. La mezcla fue filtrada y lavada con acetato de etilo. El filtrado se

concentró y la purificación por una purificación de émbolo de gel de sílice usando (0-40% acetato de etilo en hexanos) dio el producto como un sólido carne. Adicionalmente, la torta de filtro se suspendió en agua para eliminar carbonato de potasio. El producto sólido restante fue recolectado por filtración. El proceso dio producto en un rendimiento combinado de 75%.

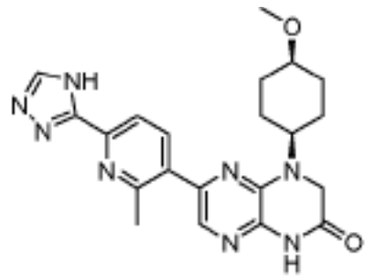
B. 1-etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Una mezcla de 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1 equivalente), bi(pinacolato)diboro (1.05 equivalente), acetato de potasio (2 equivalentes), carbonato de potasio (3 equivalentes), [1,1'-bi(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0.1 equivalente) en dioxano anhidro (300 mL) fue desgaseó y calentó a 90ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió a <40ºC y se agregó 7-bromo-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equivalente), agua y [1,1'-bi(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0.05 equivalente). La mezcla fue desgaseada y calentada a 65-70ºC bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se enfrió a <40ºC, diluida con agua y acetato de etilo. La elaboración estándar de acetato de etilo/agua seguido por cromatografía instantánea de columna (0-5% metanol en diclorometano) y recristalización de etanol dio el compuesto del título en 57% rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.99 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.05 (q, J = 6.77 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.03 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 337.6 $[M+1]^+$.

C. 1-etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (propuesta alterna). 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (1 equivalente), tetrahidrofurano e hidróxido de sodio en agua (1.1 equivalente) se combinaron y agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada y los sólidos recolectados se secaron para dar 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de sodio como un sólido blanco crudo. 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de sodio y etilamina (3 equivalentes, 70% en peso de solución) se combinaron en agua y la mezcla fue agitada a 90ºC durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a 80ºC, tratada con ácido fosfórico (10 equivalentes), y agitada durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos fueron recolectados por filtración. El producto se secó para obtener 7-bromo-1-etil-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona como un sólido gris. 7-bromo-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equivalente), bipinacoldiborano (1.5

equivalente), y acetato de potasio (3.2 equivalentes) se combinaron en tetrahidrofurano. La reacción fue calentada a reflujo y se agregó $PdCl_2(AmPhos)_2$ (0.002 equivalente). Después de 4 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El filtrado se concentró bajo presión reducida a 50% del volumen original y se agregó hexanos. Los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración y se secaron para obtener 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona como un sólido carne. 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equivalente) y 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0.96 equivalente), se combinaron en tetra-hidrofurano. El filtrado se concentró bajo presión reducida a 50% del volumen original y se agregó hexanos. Los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración y se secaron para obtener 1-etil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona (1 equivalente) y 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0.96 equivalente), se combinaron en tetrahidrofurano. Una solución de carbonato de potasio (2 equivalentes) en agua, se agregó al frasco con agitación. La solución fue tratada con $PdCl_2(AmPhos)_2$ (0.002 equivalente) y se calentó a 65ºC durante 1 hora. La solución fue tratada con MTBE y sembrada. MTBE y semilla adicionales fueron agregados antes de agregar una porción final de MTBE a la mezcla de reacción. Los sólidos fueron recolectados por filtración y se secaron para obtener el intermediario deseado como un sólido carne. Este intermediario y alcohol reactivo (95% etanol y 5% isopropanol) se combinaron y la mezcla fue tratada con cloruro de hidrógeno acuoso concentrado y se calentó a 60ºC. Una segunda carga de cloruro de hidrógeno acuoso concentrado se hizo y el material fue calentado durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos fueron lavados con IPA y se secaron para obtener clorhidrato de 1-etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona como un sólido amarillo pálido. La sal fue disuelta en agua y tetrahidrofurano y tratada con un barredor metálico (Silia*Bond*® Thiol) (10% en peso) durante la noche. La suspensión fue filtrada y los sólidos enjuagados con 1:1 tetrahidrofurano/agua. El filtrado fue tratado con solución de hidróxido de amonio acuoso concentrada bajo presión reducida a 70% de su volumen. La solución se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos resultantes se filtraron y lavaron con agua y etanol. Los sólidos secos fueron transferidos a un frasco, tratados con etanol, y se calentaron a 65ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Los sólidos fueron recolectados por filtración al vacío y se secaron para obtener 1-etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona como un sólido blanco crudo.

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 40ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada. El sólido resultante se filtró y lavó con agua y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanco (1.0 g, 4.65 mmol, 54% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 217.1 $[M+2]^+$.

B. 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. 5-bromo-6-metilpicolinamida (1 g, 4.65 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (20 mL) se combinaron en un frasco con el fondo redondo de 100 mL con una barra agitadora y se calentó a 85ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para dar aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación. El residuo se diluyó con ácido acético (10 mL) e hidracina (2.5 mL, 70.3 mmol) se agregó en forma de gotas y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanco. El filtrado acuoso fue extraído con diclorometano. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida casi a sequedad para dar material adicional. La combinación de dos cargas dio el producto deseado (0.7 g, 2.9 mmol, 63% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 241.1 $[M+2]^+$. Propuesta alterna: 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo (1 equivalente) y monohidrato de hidracina (2.0 equivalentes) se

combinaron en etanol absoluto (4X vol) y se calentó a 55ºC durante 24 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos recolectados se lavaron con etanol y éter metil *ter*-butílico, y los sólidos se secaron para dar 5-bromo-6-metilpicolinimi-dohidrazida como un polvo beige. 6-bromo-6-metilpicolinimido-hidrazida y ácido fórmico (15 equivalentes) se combinaron y calentaron a 100ºC con agitación durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió a 40ºC, se trató con metanol, se agitó durante 30 minutos y se concentró bajo presión reducida a 20% del volumen de reacción. La mezcla se diluyó con metanol y una vez más se concentró bajo presión reducida a 20% del volumen de reacción. Los sólidos resultante fueron filtrados, lavados con agua, y se secaron para dar el compuesto del título como un polvo blanco crudo.

C. 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. 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) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 mL). TFA (3.34 mg, 0.029 mmol) se agregó y la solución resultante se calentó a 70ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y vertió en un embudo separador que contiene agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (0-60% acetato de etilo en hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (0.40 g, 1.23 mmol, 42% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 325.1 $[M+2]^+$. Propuesta alterna: 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1 equivalente), 3,4-dihidro-2H-pirano (2 equivalentes) y ácido metano-sulfónico (0.08 equivalente) se combinaron en tetrahidrofurano (8X vol). La solución fue calentada y agitada a 68ºC durante 3.5 horas después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó trietilamina (0.4 equivalente) y la solución resultante se concentró bajo presión reducida a un aceite. El aceite fue tratado con acetonitrilo y se concentró bajo presión reducida iterativamente hasta obtener un sólido. El sólido fue disuelto en acetonitrilo y tratado con agua. La suspensión fue filtrada y los sólidos fueron recolectados y se secaron. El producto crudo se suspendió en hexanos, se filtró y secó para dar el compuesto del título purificado como un sólido rosa claro.

D. Clorhidrato de (*cis*)-4-metoxiciclohexamina. A un frasco con fondo redondo, bajo (*cis*)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de ter-butilo de atmósfera de nitrógeno (7.8 g, 36.2 mmol) se agregó y suspendió en tetrahidrofurano anhidro (181.0 mL) y se enfrió a 0ºC. Después se agregó hidrato de sodio (2.174 g, 54.3 mmol) y la solución resultante se dejó agitar durante 5 minutos. A un segundo

frasco bajo yoduro de metilo de atmósfera de nitrógeno (2.265 mL, 36.2 mmol) se agregó y suspendió en tetrahidrofurano anhidro (10.0 mL). La solución de yoduro de metilo en tetrahidrofurano se agregó lentamente en forma de gotas a un primer frasco durante 3 minutos. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida y se dividieron entre acetato de etilo (3X) y agua. Se agruparon fracciones orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y condensaron bajo presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (25-50% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida para dar el compuesto del título (6.0 g, 36.2 mmol, 100% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 130.1 $[M+1]^+$.

E. 6-bromo-4-(*cis*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. A una solución de N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida (ver ejemplo 5.B) (1.0 g, 2.376 mmol) y diiso-propiletilamina (1.038 mL, 5.94 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó clorhidrato de (*cis*)-4-metoxiciclohexanamina (0.413 g, 2.495 mmol). La solución fue agitada a 55ºC durante 3 horas. El precipitado resultante se filtró y lavó con acetonitrilo y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.442 g, 1.29 mmol, 55% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 343.3 $[M]^+$, 343.3 $[M+2]^+$.

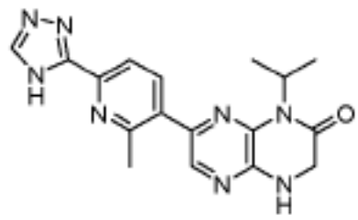
F. 4-((*cis*)-4-metoxiciclohexil)-6-(trimetilstanil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 6-bromo-4-((*cis*)-4-metoxiciclo-hexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0.442 g, 1.295 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.225 g, 0.194 mmol) y hexametildi-estaño (0.322 mL, 1.554 mmol) se combinaron en dioxano (5 mL). La solución fue purgada con gas de nitrógeno y se calentó a 90ºC en un tubo tapado con tornillo durante 3 horas. La solución fue condensada bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía de columna Biotage (0-50% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (0.356 g, 0.837 mmol, 65% 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. 4-((*cis*)-4-metoxiciclohexil)-6-(trimetil-stanil)-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), tri(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0.063 g, 0.069 mmol), tri-o-tolilfosfina (5.0 mL) se combinaron en un frasco tapado con tornillo y se calentó a 95ºC durante 1 hora. La solución fue condensada bajo

presión reducida y se purificó usando cromatografía Biotage (0-80% acetato de etilo en hexanos seguido por 0-10% metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.279 g, 0.687 mmol, 80% 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. 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) se diluyó con etanol (15 mL) y cloruro de hidrógeno (4.0 N en dioxanos, 5 mL). La solución fue agitada a 75ºC durante 1 hora y a 80ºC durante 2 horas. La solución fue condensada a una suspensión y se diluyó con etanol y se sonificó. El precipitado se filtró y lavó con etanol adicional seguido por acetonitrilo. El sólido crudo fue purificado usando HPLC semi-preparativa de fase en reversa (10-100% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos) para dar el compuesto del título (0.040 g, 0.095 mmol, 17% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.88 – 8.13 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.47 (br s, 1H), 3.22 – 3.32 (m, 66H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (br s, 2H), 1.91 (br s, 2H), 1.91 (br s, 2H), 1.56 (br s, 4H); MS (ESI) *m/z* 421.1 $[M+1]^+$; mp 192-195ºC.

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-(trimetilstanil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona. 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona (ver ejemplo 7.B) (0.5 g, 1.844 mmol), hexametildi-estaño (0.725 g, 2.213 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.213 g, 0.184 mol) y 1,4-dioxano (3 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra agitadora. Gas de nitrógeno fue burbujeado a través de la solución. El recipiente fue sellado, agitado vigorosamente y calentado a 100ºC durante 2 horas. La mezcla negra nubosa resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y la torta de filtro se lavó por

completo con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía instantánea de columna de gel de sílice (20-80% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (2.410 g, 77% rendimiento) como un sólido amarillo-blanco. MS (ESI) *m/z* 357.4 $[M+2]^+$.

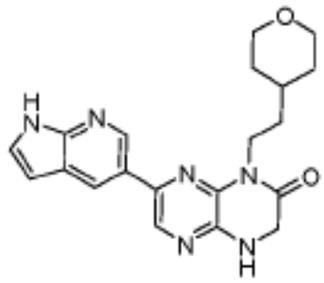
B. 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. A un frasco se agregó 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0.446 g, 1.380 mmol), 1-isopropil-7-(trimetilstanil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0.490 g, 1.380 mmol), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.139 g, 0.152 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0.092 g, 0.304 mmol), trietilamina (0.577 mL, 4.14 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL). Gas de nitrógeno fue burbujeado a través de la mezcla de reacción se filtró a través de Celita, se enjuagó con metanol y se concentró a sequedad. El residuo resultante fue purificado por cromatografía instantánea de columna de gel de sílice (0-80% acetato de etilo en hexanos, seguido por 0-10% metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (0.40 g, 0.921 mmol, 66.7% 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 50ºC se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1.38 mL, 5.52 mmol). La mezcla resultante fue calentada a 50ºC bajo nitrógeno durante 1 hora. La suspensión fue concentrada bajo presión reducida y el sólido resultante fue absorbido en dimetilsulfóxido y purificado usando cromatografía de gel de sílice (0-10% metanol saturado de amoníaco en diclorometano) para dar el compuesto del título (0.200 g, 0.571 mmol, 62.0% rendimiento) como un sólido café-rojo, que se procesó más por recristalización. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.10 (br s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H), 5.26 (quin, *J* = 6.93 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 5.08 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.64 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 351.5 $[M+1]^+$.

D. 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (propuesta alterna). 7-bromo-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equivalente), bi(pinacolato(diboro) (1 equivalente), acetato de potasio (3 equivalentes) y bi(1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno)paladio (0.01 equivalente) se combinaron en dioxano (1.2 L), desgaseados con nitrógeno y calentados a 95ºC bajo nitrógeno. La dilución con acetato de etilo, filtración a través de celita, concentración, titulación

con acetato de etilo y hexanos, filtración y secado dieron el éster de boronato en 60% rendimiento. 3-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilato de butilo (1 equivalente), 1-isopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1.2 equivalente), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (0.05 equivalente), carbonato de sodio (3 equivalentes) se combinaron en (3:1) acetamida de dimetilo y agua. La mezcla fue desgaseada y calentada a 100ºC durante la noche. La elaboración estándar de acetato de etilo/agua y titulación posterior en acetato de etilo dieron el producto deseado en 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. 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (ver ejemplo 6.B) (1.0 g, 2.95 mmol) y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (0.381 g, 2.95 mmol) se colocaron en un frasco de microondas, se agregó dimetilsulfóxido (2 mL) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150ºC durante 3600 segundos. La mezcla de reacción cruda fue purificada usando cromatografía de gel de sílice (33% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (0.5 g, 1.3 mmol, 44% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 387.1 $[M]^+$, 389.1 $[M+2]^+$.

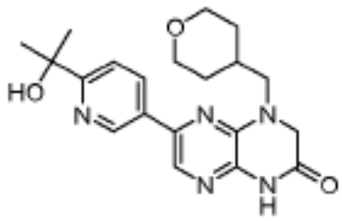
B. 7-bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 2-(5-bromo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)pirazin-2-ilamino)acetato de etilo (0.5 g, 1.291 mmol) y ácido clorhídrico (6 M en agua, 0.215 mL, 1.291 mmol) se combinaron en etanol (2 mL) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 100ºC durante 2400 segundos. La mezcla de reacción se concentró y purificó usando cromatografía de

gel de sílice (33% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (rendimiento cuantitativo). MS (ESI) *m/z* 341.1 $[M]^+$, 343.1 $[M+2]^+$.

C. 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilstanil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 7-bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (0.4 g, 1.29 mmol), hexametildiestaño (0.57 g, 1.75 mmol) y tetraquis(tri-fenilfosfina)paladio(0) (0.2 g, 0.176 mmol) se colocaron en un tubo sellado con 1,4-dioxano (5 mL). El frasco fue evacuado, alineado con nitrógeno, sellado y calentado a 110ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró y sonificó con un volumen pequeño de mezcla de solvente (50% hexano en acetato de etilo) y se aisló por filtración para dar el compuesto del título (0.34 g, 0.8 mmol, 54.6% 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. 1-(2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilstanil)-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), tri(dibencilidenoacetona)paladio(0) (0.237 g, 0.259 mmol), tri-o-tolilfosfina (0.158 g, 0.518 mmol) y tri-etilamina (0.984 mL, 7.06 mmol) se combinaron en un tubo sellado, se agregó dimetilformamida (5 mL). La atmósfera en el recipiente fue eliminada al vacío y reemplazada con gas de nitrógeno. La reacción fue calentada a 100ºC durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celita. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El lavado y filtrado se combinaron y concentraron casi a sequedad. El sólido resultante se disolvió en metanol caliente, se filtró a través de celita y se purificó por HPLC preparativa de fase en reversa (5-80% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones limpias fueron recolectadas, lavadas con agua y se secaron al alto vacío para dar el compuesto del título (0.10 g, 0.264 mmol, 11.2% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.71 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (d, J = 10.54 Hz, 2H), 6.48 (br s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 12.89 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 11.13 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 12.49 Hz, 2H), 1.60 (br s, 3H), 1.24 (d, 2H); MS (ESI) *m/z* 379.2 $[M+1]^+$; mp 255-258ºC.

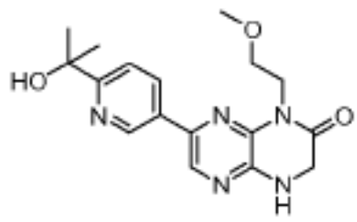
Ejemplo 16: 6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



A. 6-bromo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-yodoacetamida (ver ejemplo 5.B) (8.0 g, 19.01 mmol), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (2.63 g, 22.81 mmol) y diisopropiletilamina (6.64 mL, 38.0 mmol) se colocaron en un frasco con el fondo redondo de 250 mL, suspendidos en acetonitrilo (80.0 mL) y calentados a 49ºC durante 16 horas. El precipitado blanco resultante se filtró, lavó con acetonitrilo seguido por hexanos y se secó al vacío para dar el compuesto del título (4.89 g, 14.95 mmol, 79% 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. 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-(trimetilstanil)piridin-2-il)propan-2-ol (ver ejemplo 5.E) (33.0 g, 110 mmol) y complejo de [1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (8.05 g, 11.00 mmol) se combinaron en un tubo sellado y suspendieron en N,N-dimetilformamida (288 mL). La reacción después se calentó a 125ºC durante 2 horas. La reacción se enfrió ligeramente y se vertió hasta calentar en una columna de gel de sílice y se purificó usando un SPI1 Biotage (0-100% (5% metanol en acetato de etilo) en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida. El residuo fue titulado con 20% acetato de etilo en hexanos seguido por varios lavados con etanol desnaturalizado. El sólido ligeramente amarillo se secó bajo presión reducida para dar el compuesto deseado (15.08 g, 39.3 mmol, 35.8% rendimiento). ^{1}H NMR (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, 6H), 1.24 – 1.38 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 384.2 $[M+1]^+$; mp 268-269ºC.

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

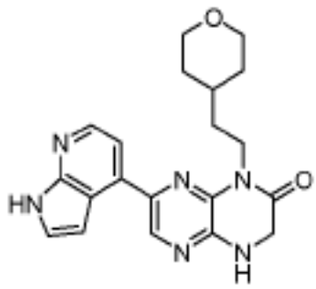


A. 7-bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona. 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (ver ejemplo 1.C) (1 equivalente), 2-metoxietanamina (1 equivalente), diisopropiletilamina (3 equivalentes), se suspendieron en dimetilsulfóxido y se calentaron en un reactor de microondas Emrys Biotage a 150ºC durante 1 hora. La elaboración estándar de acetato de etilo/agua dio material crudo, que se suspendió en 99.7% de ácido acético. La reacción fue sellada, calentada a 120ºC y se dejó agitar durante 2 horas. La reacción fue extraída en acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron agrupadas y lavadas con bicarbonato de sodio saturado, seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración y cromatografía instantánea de columna (0-100% acetato de etilo en hexanos) dio el producto deseado en 27% rendimiento en dos pasos. 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. 7-bromo-1-(2-metoxi-etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1 equivalente), 2-(5-(trimetilstanil)piridin-2-il)propan-2-ol (ver ejemplo 5.E) (1 equivalente) y diclorobi(trifenilfosfina)-paladio(II) (0.2 equivalente) se suspendieron en dimetilformamida. La reacción fue purgada con nitrógeno y se calentó a 140ºC durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida y la suspensión morada resultante fue purificada usando cromatografía de columna de gel de sílice (0-100% (5% metanol en acetato de etilo) en hexanos). Las fracciones deseadas fueron combinadas y los volátiles orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida. El sólido fue titulado en 5% acetato de etilo en hexanos y se lavó con hexanos para dar el producto deseado en 38% rendimiento. ^{1}H NMR (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,

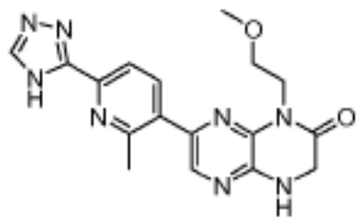
1H), 7.71 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 344.3 $[M+1]^+$.

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-1H-pirazino[2,3-b]pirazin-2-ona. Una mezcla de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-7-(trimetilstanil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (ver ejemplo 15.C) (1 equivalente), éster *ter*-butílico de ácido 4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico (1 equivalente), tri(dibencilidenoacetona)-paladio (0.13 equivalente), tri-*o*-tolilfosfina (0.25 equivalente) y trietilamina (2.8 equivalentes) en dioxano anhidro fue purgado, desgaseado durante 2 minutos y agitado a 95ºC bajo nitrógeno durante 3-4 horas. Al completar la reacción como se indicó por TLC, los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de columna para dar el producto deseado en 35% rendimiento. MS (ESI) *m/z* 479.7 $[M+1]^+$. 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]piridina-1-carboxilato de ter-butilo fue agitado en solución de clorhidrato metanólico a temperatura ambiente. Al completar la reacción como se indica por TLC, el solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue purificado sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en 63% rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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

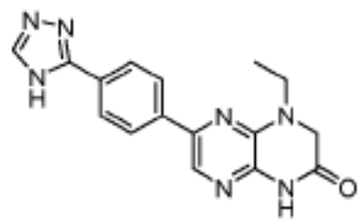


A. 1-(2-metoxietil)-7-(trimetilstanil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 7-bromo-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (ver ejemplo 17.A) (0.5 g, 1.741 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildistanano (0.856 g, 2.61 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0.201 g, 0.174 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (20 mL) y se calentaron a 140ºC durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (0-30% acetato de etilo en hexano) dio el producto deseado como aceite claro (0.5 g, 1.34 mmol, 77% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 373.0 $[M+2]^+$.

B. 1-(2-metoxietil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 1-(2-metoxietil)-7-(trimetilstanil)-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), tri(dibencilidino-acetona)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-dimetil-formamida (10 mL) se combinaron en un frasco sellable de 75 mL, la atmósfera en el frasco fue eliminado y reemplazado con nitrógeno. La mezcla fue agitada a 130ºC durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con metanol y dimetilsulfóxido, se filtró y purificó usando HPLC preparatorio de fase en reversa (10-30% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen producto limpio pasaron a través de una columna de extracción de fase sólida Phenomenex Strata-X-C. La columna fue lavada sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto eluyó con el 5% hidróxido de amonio en eluyente de metanol y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue titulado con éter etílico en hexano para hacer un polvo fino y se secó al vacío a 50ºC para dar el

producto deseado (0.05 g, 0.136 mmol, 10% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.10 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 4.13 – 4.28 (m, 4H), 3.55 (t, J = 6.25 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.70 (br s, 3H); MS (ESI) *m/z* 367.2 $[M+1]^+$.

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



A. 6-bromo-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. A una solución de 2-bromo-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)acetamida (ver ejemplo 4.A) (1 equivalente) y diisopropiletilamina (3 equivalente) en acetonitrilo se agregó clorhidrato de etanamina (1.05 equivalente). La solución se dejó calentar a 70ºC durante 30 minutos. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía de columna (0-75% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título en 36% rendimiento. 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-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 6-bromo-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (1.1 equivalente), 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 equivalente) y diclorometano de dicloro-[1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0.05 equivalente) se combinaron en 1,4-dioxano seguido por la adición de carbonato de sodio (3 equivalentes) en agua. La solución fue calentada en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120ºC durante 30 minutos. La solución fue condensada bajo presión reducida y purificada usando cromatografía de columna (0-10% metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en 45% rendimiento. MS (ESI) *m/z* 406.6 $[M+1]^+$.

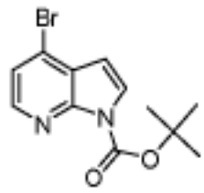
C. Clorhidrato de 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. 4-etil-6-(4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en etanol fue tratada con 2 N cloruro de hidrógeno en dioxano. La solución fue agitada a 75ºC

durante 1 hora. La solución fue condensada parcialmente y enfriada. Se agregó etanol frío a la suspensión y el precipitado resultante fue filtrado y lavado con etanol frío adicional seguido por hexanos para dar el compuesto del título como la sal de clorhidrato en 82% rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 9.18 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.04 – 8.09 (m, 3H), 7.66 – 7.74 (m, 1H), 7.58 – 7.64 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 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 BLOQUE DE CONSTRUCCIÓN

Los siguientes bloques de construcción fueron preparados y usados en la preparaciones como se describe en la presente, i variaciones conocidas en la técnica de la misma.

4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de ter-butilo

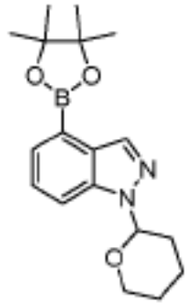


A. 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Una solución de anhídrido sulfónico de trifluorometilo (9.3 g, 33 mmol) se agregó en forma de gotas a una mezcla de 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3 g, 22 mmol) y bromuro de amonio de tetrabutilo (10.8 g, 33 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) a 0ºC. La mezcla resultante fue agitada a 0ºC durante 4 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue extinguida con agua y neutralizada con 1N hidróxido de sodio a pH=7. La mezcla resultante fue extraída dos veces con una mezcla de cloruro de metileno e *i*-propanol (30 mL, V_m:V_p = 4:1). La capa orgánica fue combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y purificó por HPLC preparatoria de fase en reversa (0-30%: acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 15 minutos) para dar el compuesto del título (1.5 g, 34.3% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 196.8 $[M+1]^+$, 198.8 $[M+3]^+$.

B. 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (250 mg, 1.26 mmol), dicarbonato de di-*ter*-butilo (302 mg, 1.38 mmol), dimetil-piridin-4-il-amina (7.6 mg, 0.06 mmol) y

trietilamina (127 mg, 1.26 mmol) en cloruro de metileno anhidro (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al completar la reacción como se indica por TLC, los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílice (9-25% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (230 mg, 61% rendimiento) como 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



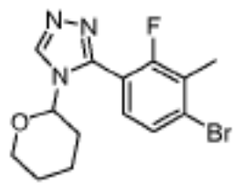
A. 4-bromo-1H-indazol. A una solución de 3-bromo-2-metilanilina (5 g, 27 mmol) en cloroformo (1 mL) se agregó anhídrido acético (5 g, 27 mmol) a 0ºC y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Acetato de potasio (0.75 g, 7.8 mmol) y nitrito de isoamilo (0.78 g, 58 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción refluyó durante 18 horas. Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida y se agregó agua (0.65 mL). La mezcla fue concentrada, diluida con ácido clorhídrico concentrado (1 mL) y se calentó a 50ºC durante 2 horas. Después se enfriar a temperatura ambiente, se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (50%) hasta pH=10. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, evaporó y purificó sobre columna de gel de sílice (3% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (2.69 g, 34% rendimiento) como un sólido. MS (ESI) *m/z* 197.0 $[M+1]^+$.

B. 4-bromo-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol. Una solución de 4-bromo-1H-indazol (1.82 g, 9.24 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (1.55 g, 18.48 mmol) y ácido tolueno-4-sulfónico (0.26 g, 1.39 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) se calentó a 80ºC durante la noche bajo nitrógeno. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue purificado sobre columna de gel de sílice (3%

acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2.13 g, 81% rendimiento) como 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]dioxa-borolan-2-il)-1H-indazol. Una mezcla desgaseada de 4-bromo-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol (2.13 g, 7.45 mmol), bi(pinacolato)-diboro (3.73 g, 14.9 mmol), fosfato de potasio (2.70 g, 12.67 mmol), acetato de paladio (0.174 g, 0.75 mmol) y trifenilfosfina (0.59 g, 2.24 mmol) en 1,2-dimetoxi-etano (50 mL) se calentó a 100ºC bajo nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada, concentrada bajo presión reducida y purificada sobre columna de gel de sílice (10-30% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto (1.83 g, 74% rendimiento) como un sólido. MS (ESI) *m/z* 329.2 $[M+1]^+$.

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



A. 4-bromo-3-fluoro-2-metilanilina. A una solución agitada de 3-fluoro-2-metilanilina (25 g, 200 mmol) en ácido acético (140 mL) a 0-5ºC se agregó bromuro de hidrógeno (100 mL, 200 mmol) después se agregó sulfóxido de dimetilo (72 mL) lentamente en forma de gotas (la reacción es exotérmica y a temperatura más alta de 5-15ºC produce dibromoisómero). La mezcla fue agitada a 5-15ºC durante 12 horas (mezcla se convirtió en solución clara). La solución resultante fue enfriada a 0ºC y se neutralizó con hidróxido de sodio después con bicarbonato de sodio a pH 7. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (0-10% acetato de etilo en hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (23.3 g, 114 mmol, 57% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.11 (t, *J* = 8.20 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.98 Hz, 1H), 3.72 (br s, 2H), 2.07 (d, *J* = 1.95 Hz, 3H).

B. 4-amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo. Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-2-metilanilina (23 g, 113 mmol) y cianocobre (20.19 g, 225 mmol) N,N-dimetilformamida (200 mL) se calentó a 140ºC durante 7 horas. Después la

mezcla fue enfriada a temperatura ambiente filtrada y vertida en un embudo separador que contiene agua y acetato de etilo (1:1). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (0-50% acetato de etilo en hexano) dio el producto deseado (11.4 g, 76 mmol, 67% rendimiento) como un sólido café. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.22 (t, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 4.23 (br s, 2H), 2.07 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 151.1 $[M+1]^{+}$.

C. 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo. Una mezcla de sulfóxido de dimetilo (400 mL) y nitrito de potasio (22.67 g, 266 mmol) fue agitada para disolver nitrito de potasio y se agregó 4-amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (10 g, 66.6 mmol) y bromuro de cobre(I) (1.911 g, 13.32 mmol). 48% bromuro de hidrógeno acuoso (33 mL, 266 mmol), diluido con sulfóxido de dimetilo (200 mL), se agregó en forma de gotas y la reacción agitada durante 2 horas. Después de completar la conversión de material de partida, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada y neutralizada a pH 7 con hidróxido de sodio concentrado frío. El sólido resultante fue recolectado por filtración para dar el producto deseado (11.4 g, 53.3 mmol, 80% rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.47 (d, *J* = 9.37 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 2.39 (d, *J* = 2.34 Hz, 3H).

D. 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzamida. 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (11 g, 51.4 mmol) en una mezcla de 100 mL de ácido TFA-sulfúrico (4:1, V/V) se agitó a 40ºC durante 16 horas. Después de completar la conversión de material de partida, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada. El sólido resultante se filtró y lavó con agua y se secó para dar el producto deseado (11.24 g, 48.4 mmol, 94% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 234.1 $[M+2]^{+}$.

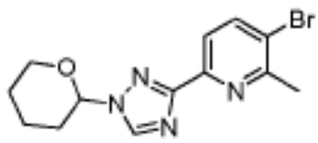
E. 3-(4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol. 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzamida (11 g, 47.4 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (60 mL) se combinaron en un frasco con el fondo redondo de 100 mL con una barra agitadora y se calentó a 55ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para dar aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación. El residuo fue diluido con ácido acético (60 mL) a 0ºC y monohidrato de hidracina (20 mL) se agregó en forma de gotas y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de completar la conversión de material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y neutralizó a pH 7 con hidróxido de sodio concentrado helado. Los sólidos resultantes fueron

recolectados por filtración al vacío. Se disolvió sólido en acetato de etilo (400 mL) y se agitó durante 15 minutos, se filtró el sólido insoluble, el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró bajo presión reducida y secó al vacío para dar un sólido café puro (4.3 g, 16.79 mmol, 35% rendimiento) que se usó en el siguiente paso sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 2.44 (d, 3H).

F. 3-(4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol. Se agregó 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-pirano (12.68 mL, 139 mmol) en tetrahidrofurano (33 mL). La mezcla resultante agitada a 85ºC bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía instantánea (20-30-50% acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue eliminado bajo presión reducida para dar el producto deseado (8.8 g, 95% rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 340.0 $[M]^{+}$.

Nota: Como es entendido por un experto en la técnica, protección, con, por ejemplo, grupos Boc o THP, de porciones heterocíclicas que están sujetas a tautomerismo, por ejemplo, porciones de triazolilo, potencialmente pueden dar lugar a diferentes compuestos regioisoméricamente protegidos que quizá no se caractericen prontamente o distinguen por métodos analíticos estándar tal como 1D-NMR. Dichos regioisómeros son referidos en la presente específicamente por el nombre químico de sólo uno de los regioisómeros, sin embargo, se entiende que el nombre se refiere a cualquiera y todos los regioisómeros posibles y sus mezclas potencialmente formadas por la reacción. La única designación regioisomérica después también se aplica en el nombramiento de los productos posteriores formados por la reacción con el intermediario protegido. Como se entiende por un experto en la técnica, al eliminar el grupo protector sólo se forma un producto, independiente del compuesto de partida regioisoméricamente protegido.

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



A. 3-bromo-6-yodo-2-metilpiridina. Se combinaron yoduro de sodio (2 equivalentes) y 3,6-dibromo-2-metilpiridina (1 equivalente) en propionitrilo y la suspensión resultante fue agitada bajo nitrógeno durante 5 minutos. Se agregó yodotrimetilsilano (0.2 equivalente) y la reacción se calentó a 95ºC, con agitación, bajo nitrógeno durante 24 horas. La suspensión fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con una mezcla de 1:1 acetato de etilo y agua. La mezcla fue agitada durante 15 minutos y las fases orgánicas y acuosas fueron entonces separadas. La capa orgánica fue lavada en secuencia con volúmenes iguales de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, tiosulfato de sodio (5% solución acuosa), y solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado en 95% rendimiento, como un aceite, que cristalizó a un sólido blanco crudo. MS (ESI) *m/z* 297.8 $[M]^+$, 299.8 $[M+2]^+$.

B. 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo. Bajo una atmósfera inerte, 3-bromo-6-yodo-2-metilpiridina (1 equivalente) y acetonitrilo fueron combinados y agitados durante 10 minutos, cianuro de cobre (0.5 equivalente), cianuro de sodio (0.8 equivalente) y más acetonitrilo fueron agregados. La suspensión de reacción fue calentada, con agitación, a 80ºC durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y diluyó con hidróxido de amonio (0.5 M solución acuosa). La mezcla fue agitada 15-30 minutos, se filtró a través de tierra diatomácea y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado y lavado fueron combinados y diluidos más con acetato de etilo y la solución fue agitada durante 15 minutos. Las fases acuosas y orgánicas se separaron y la capa orgánica fue lavada en secuencia con hidróxido de amonio (0.5 M solución acuosa; cuatro veces) y cloruro de sodio acuoso saturado (dos veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y concentró bajo presión reducida para proveer 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo 3n 92% rendimiento, como un sólido blanco crudo. MS (ESI) *m/z* 169.9 $[M]^+$, 198.9 $[M+2]^+$.

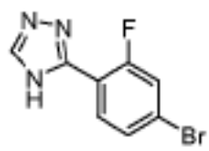
C. 5-bromo-6-metilpicolinimidohidrazida. Se agregó monohidrato de hidracina (2 equivalentes) a una suspensión de 1.2 M en agitación de 5-bromo-6-

metilpicolinonitrilo (1 equivalente) en etanol bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue calentada a 50ºC durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido recolectado se lavó con etanol frío seguido por éter *t*-butil metílico frío. El sólido lavado se secó al vacío para proveer el compuesto del título en 89% rendimiento, como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 228.9 $[M]^+$, 230.9 $[M+2]^+$.

D. 3-bromo-2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. 5-bromo-6-metilpicolin-imido-hidrazida (1 equivalente) y ácido fórmico (15 equivalentes) se combinaron y calentaron con agitación a 100ºC durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y diluyó con metanol. La suspensión resultante fue agitada durante 30 minutos y después se concentró parcialmente bajo presión reducida a ~20% del volumen total. Los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración, lavados tres veces con agua y se secaron bajo presión reducida para proveer el producto deseado en 84% rendimiento, como un sólido blanco crudo. MS (ESI) *m/z* 238.9 $[M]^+$, 240.9 $[M+2]^+$.

E. 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. 3-bromo-2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (1 equivalente), 3,4-dihidro-2H-pirano (2 equivalentes) y ácido metanosulfónicos (0.1 equivalente) se combinaron en tetrahidrofurano, al mismo tiempo agitando bajo nitrógeno. La reacción fue calentada a 68ºC durante 3.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente en 1 hora, se agregó trietilamina (0.4 equivalente) y la solución resultante fue agitada 10 minutos y después concentrada bajo presión reducida. Se agregó acetonitrilo y tetrahidrofurano en exceso fue eliminado por co-destilación bajo presión reducida, con calentamiento a 35ºC (dos veces). La suspensión resultante fue agitada 30 minutos. Se recolectaron sólidos por filtración, lavados con una solución de 20% acetonitrilo en agua y se secaron bajo presión reducida. El producto crudo fue titulado con hexanos, filtrado, además lavado con hexanos y secos en un horno al vacío a 35ºC para proveer el producto deseado en 80% rendimiento, como un sólido blanco crudo. MS (ESI) *m/z* 169.9 $[M]^+$, 349.9 $[M+2]^+$.

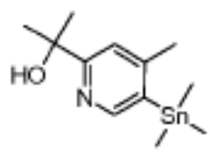
3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol



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, 727 mmol)-ácido sulfúrico (14.0 mL, 263 mmol) (4:1 V/V) se agitó a 40ºC durante 16 horas. La reacción fue vertida mientras todavía caliente sobre agua helada. El producto precipitado y el sólido se filtró y secó para dar 4-bromo-2-fluorobenzamida (9.53 g, 43.7 mmol, 87% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 218.1 $[M]^+$, 220.1 $[M+2]^+$.

B. 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol. 4-bromo-2-fluorobenzamida (9.53 g, 43.7 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimeti-formamida (75.0 mL) se combinaron en un frasco con el fondo redondo de 500 mL y se purgó con nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo a 85ºC durante 2 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida y se secó al vacío para dar un aceite amarillo. El aceite fue suspendido en ácido acético concentrado (75.0 mL) y se enfrió a 0ºC. Se agregó hidrato de hidracina (21.88 g, 437 mmol) en forma de gotas y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. Se eliminaron volátiles orgánicos bajo presión reducida ara dar 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol (7.20 g, 29.7 mmol, 68.1% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 241.9 $[M]^+$, 243.9 $[M+2]^+$.

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

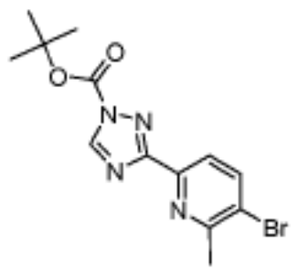


A. 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol. 2,5-dibromo-4-metilpiridina (4.0 g, 15.94 mmol) se disolvió en tolueno (60.0 mL) y la reacción se enfrió a -78ºC. Se agregó butillitio en forma de gotas (7.01 mL, 17.54 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos. Después se agregó acetona (4.69 mL, 63.8 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 16 horas. La reacción fue extinguida con cloruro de amonio saturado, extraída en acetato de etilo (3x200 mL) y se lavó con agua seguido por salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y volátiles eliminados bajo presión reducida. El compuesto fue purificado en cromatografía de gel de sílice (0-50% acetato de etilo en hexanos) para dar 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-

ol (2.33 g, 10.13 mmol, 63.5% rendimiento). MS (ESI) *m/z* 230.3 $[M]^+$, 232.3 $[M+2]^+$.

B. 2-(4-metil-5-(trimetilstanil)piridin-2-il)propan-2-ol. 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol (2.33 g, 10.13 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.045 g, 1.013 mmol) se agregó a un tubo de presión y se suspendió en 1,4-dioxano (33.8 mL). Después se agregó 1,1,1,2,2,2-hexameetildistanano (2.99 mL, 12.15 mmol) y se calentó a 150ºC durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. Los orgánicos volátiles fueron eliminados bajo presión reducida seguido por una extracción en acetato de etilo (3x200 mL) y agua. Los volátiles orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida y el compuesto purificado usando cromatografía de columna de gel de sílice en una columna Biotage (10-50% acetato de etilo en hexanos) para dar 2-(4-metil-5-(trimetilstanil)piridin-2-il)propan-2-ol (1.75 g, 5.57 mmol, 55.0% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.31 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 0.65 (br s, 3H), 0.34 (s, 6H).

3-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilato de ter-butilo



A. 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo. Un frasco con el fondo redondo de tres cuellos de 1 L equipado con un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno fue cargado con 3,6-dibromo-2-metilpiridina (150 g, 0.59 mol), cianuro de cobre(I) (42.8 g, 0.47 mmol) y cianuro de sodio (23 g, 0.47 mol). A la mezcla se agregó N,N-dimetilformamida (300 mL). La mezcla se calentó a 90ºC y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en etanol (3 L) al agitar. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de Celita, el filtrado se concentró bajo presión reducida y se dividió entre agua (3 L) y acetato de etilo (3 L). La capa orgánica se separó y lavó con salmuera (2 x 600 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El producto

crudo se purificó por purificación de enchufe de gel de sílice (0-5% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto (61.5 g, 45% rendimiento) como un sólido blanco. Además, se aisló 19.32 g (14%) de la mezcla del material de partida y el producto. **Propuesta alterna:** 3,6-dibromo-2-metilpiridina (1 equivalente) y yoduro de sodio (2 equivalentes), se combinaron en propionitrilo (15xvol). La mezcla fue agitada y se agregó yodotrimetilsilano (2 equivalentes). La mezcla de reacción se alentó y agitó a 95ºC durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso, se filtró y concentró al vacío para dar 3-bromo-6-yodo-2-metilpiridina como un sólido blanco crudo. 3-bromo-6-yodo-2-metilpiridina (1 equivalente) en acetonitrilo (7X vol) fue tratado con cianuro de cobre (0.5 equivalente), cianuro de sodio (0.8 equivalente), y acetonitrilo adicional (3X vol). La suspensión de reacción fue calentada a 80ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con hidróxido de amonio acuoso (1.2 equivalente), y se filtró a través de celita. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con hidróxido de amonio acuoso y cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y filtró. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco crudo.

B. 5-bromo-6-metilpicolinohidrazonamida. Un frasco con fondo redondo de tres cuellos de 500 mL fue equipado con 5-bromo-6-metilpicolinonitrilo (101.5 g, 0.515 mmol), etanol (122 mL) e hidrato de hidracina (50 mL, 1.03 mol). Se agregó más etanol (50 mL) y la mezcla de dejó agitar durante el fin de semana. La mezcla fue filtrada y lavada con etanol frío (100 mL) y hexanos fríos (50 mL). Los sólidos se secaron en un horno al vacío para dar el producto (110 g, 93% rendimiento) como un sólido blanco crudo.

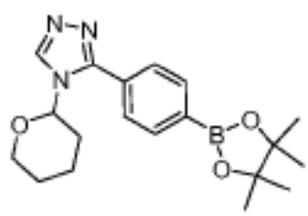
C. 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Un frasco con el fondo redondo de tres cuellos de 500 mL fue equipado con un agitador mecánico, un termopar conectado a un controlador de temperatura J-KEM y un condensador de reflujo. El frasco fue cargado con 5-bromo-6-metilpicolinohidrazonamida (100 g, 0.463 mmol) y ácido fórmico (250 mL). La solución resultante fue calentada a 100ºC y agitada durante 48 horas. Se eliminó ácido fórmico bajo presión reducida y la suspensión resultante fue tratada con agua (1.5 L) al mismo tiempo agitando vigorosamente. La mezcla fue filtrada y lavada con agua (300 mL). Los sólidos fueron transferidos en un frasco con el fondo redondo y tratados con agua (1 L) y solución de 1 M hidróxido de sodio hasta pH 7. La mezcla se dejó agitar durante

30 minutos, se filtró, lavó con agua (300 mL) y secó al vacío en un horno al vacío a 30-35ºC durante 48 horas para dar el producto (96 g, 92% rendimiento) como un sólido blanco.

D. 3-bromo-2-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. A una suspensión de 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (96.0 g, 0.4 mol) en tetrahidrofurano (780 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (72.5 mL, 0.8 mol) y ácido metanosulfónico (3.2 mL). La mezcla se calentó a 65ºC y la solución amarilla resultante se dejó agitar a 65ºC durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, extinguió con trietilamina (23 mL), se concentró bajo presión reducida y además se secó al alto vacío durante 1 hora. El aceite resultante fue disuelto en acetonitrilo (250 mL) y la solución fue agregada en agua (750 mL) al mismo tiempo agitando vigorosamente. Se agregó más acetonitrilo (80 mL) y la mezcla se dejó agitar durante 1 hora. Los sólidos resultantes fueron filtrados, lavados con 1:4 acetonitrilo/agua (800 mL) y se secaron en un horno al vacío durante 48 horas para dar el producto (110 g, 85% rendimiento) como un sólido blanco. El producto fue purificado más por purificación de gel de sílice (1:1 hexanos/acetato de etilo) para dar 88 g del producto puro como un sólido blanco y 16.2 g de producto menos puro. MS (ESI) *m/z* 239.1 $[M]^+$, 241.1 $[M+2]^+$.

E. 3-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilatao de ter-butilo. A una mezcla de 3-bromo-2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (300 g, 1.25 mol) en dioxano (4 L) se agregó carbonato de sodio (398 g, 3.75 mol), seguido por agua (4 L). Se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (274 g, 1.25 mol) y la mezcla fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla después fue diluida con agua helada (~10 L) y extraída con acetato de etilo (4 L x 3). La capa de acetato de etilo combinada fue lavada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para dar el producto (254 g, 60% rendimiento) como 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



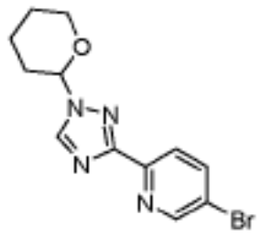
A. Clorhidrato de 4-bromobenzimidato de etilo. Una solución de 4-bromobenzonitrilo (17.65 g, 97 mmol) en etanol (500 mL) se acidificó con gas de cloruro de hidrógeno a 0ºC durante quince minutos. La solución se dejó agitar durante 16 horas. La solución fue condensada bajo presión reducida para dar el 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. Clorhidrato de 4-bromobencimidato de etilo (35.6 g, 135 mmol), hidrazida fórmica (16.16 g, 269 mmol) y trietilamina (75 mL, 538 mmol) se combinaron en un frasco tapado con tornillo y calentado a 85ºC durante 16 horas. La solución fue condensada bajo presión reducida para dar un sólido, que fue dividido entre agua y acetato de etilo (3X), se secó sobre sulfato de magnesio y solvente eliminado bajo presión reducida. El sólido resultante fue sonificado con 20% acetato de etilo en hexanos, se filtró y secó para dar el compuesto del título (14.6 g, 65.2 mmol, 48% 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 75ºC durante 2 horas. La solución fue condensada y dividida entre solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo (3X), los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El sólido fue titulado con 10% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (8.1 g, 26.3 mmol, 70% 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. 3-(4-bromofenil)-4-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4H-1,2,4-triazol (8.1 g, 26.3 mmol), bi(pina-colato)diboro (6.67 g, 26.3 mmol) y acetato de potasio (10.32 g, 105 mmol) se combinaron en dimetilformamida (100 mL). La solución fue purgada con gas de nitrógeno durante 2 minutos. Después se agregó diclorometano de dicloro[1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (1.07 g, 1.31 mmol) y la solución calentada a 100ºC durante 16 horas. La solución fue filtrada a través de celita y el filtrado se condensó bajo presión reducida para dar un aceite oscuro. El aceite fue purificado vía cromatografía Biotage (0-70% acetato de etilo en hexanos) para dar un sólido al secarse. El sólido fue diluido con hexanos, se sonificó, filtró y secó para dar el compuesto del título (7.1 g, 20.0 mmol, 71% 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

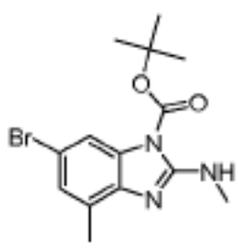


A. (E)-5-bromo-N-((dimetilamino)metileno)picolinamida. Una solución de 5-bromopicolinamida (0.500 g, 2.49 mmol) y dimetilacetal de dimetilformamida (20 mL), se calentaron a 85ºC durante 3 horas. La reacción fue concentrada y el producto se usó directamente en el siguiente paso (0.604 g, 95% rendimiento). 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)metileno)picolinamida (0.604 mg, 2.36 mmol) e hidracina (2.12 g, 66.1 mmol) fue agitada a 25ºC durante 3 horas. La reacción fue concentrada y diluida con agua. El precipitado resultante fue recolectado por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.442 g, 83% 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-metilbencenosulfónico (0.058 g, 0.30 mmol) en tetrahidrofurano fue calentada a 75ºC durante 6 horas. La reacción se concentró y purificó usando cromatografía de columna Biotage (0-20% metanol en diclorometano) para proveer producto semi-limpio como un aceite (0.614 g, 1.9 mmol, >100% rendimiento). Este material fue usado sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 309.4 $[M]^+$, 311.1 $[M+2]^+$.

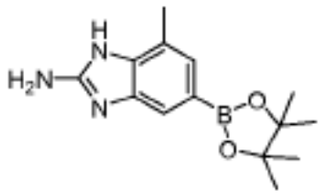
6-bromo-4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de ter-butilo



A. (6-bromo-4-metilbencimidazol-2-il)-N-metilamina. Se agregó isotiocianatometano (0.055 g, 0.746 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) en forma de gotas lentamente 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 0ºC. El baño frío fue eliminado, la mezcla de reacción fue tapada y agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0.157 g, 0.821 mmol) y la mezcla de reacción tapada y calentada a 40ºC durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con metanol, filtró y purificó usando HPLC preparatoria de fase en reversa (10-50% acetonitrilo + 0.1% TFA en H_2O + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y la mayor parte del solvente eliminado bajo presión reducida. Se agregó acetonitrilo y la mezcla resultante cargada en una columna de intercambio de iones Strata. La columna fue lavada sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto eluido con el 5% de hidróxido de amonio en metanol y se concentró bajo presión reducida y se secó al alto vacío para dar el producto deseado (0.128 g, 0.53 mmol, 72% rendimiento) como un sólido de cera ligeramente amarillo. MS (ESI) *m/z* 240 $[M]^+$, 242 $[M+2]^+$.

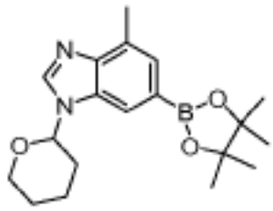
B. 6bromo-4metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de ter-butilo. (6-bromo-4-metilbencimidazol-2-il)-N-metilamina (0.128 g, 0.533 mmol), diisopropiletilamina (0.464 mL, 2.67 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (0.349 g, 1.599 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se combinaron en un frasco con el fondo redondo de 100 mL, tapado y agitado a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla resultante se dividió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y los orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron bajo presión reducida y purificaron usando cromatografía instantánea (10-30% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0.092 g, 0.27 mmol, 51% rendimiento) como un sólido de cera amarillo. MS (ESI) *m/z* 340 $[M]^+$, 342 $[M+2]^+$.

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



A. 7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina. 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (ver ejemplo 1.G) (500 mg, 2.015 mmol) y bromuro ciánico (0.484 mL, 2.418 mmol) se agregaron a un frasco con el fondo redondo a temperatura ambiente, suspendido en metanol (10.0 mL) y se dejó agitar durante 1.5 horas. Se eliminaron los volátiles bajo presión reducida seguido por la adición de bicarbonato de sodio saturado. El precipitado fue recolectado vía filtración, lavado con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (557 mg, 2.039 mmol, rendimiento cuant.). Se llevó cabo el compuesto sin purificación o caracterización adicional. MS (ESI) *m/z* 273.8 $[M+1]^+$.

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



A. 6-bromo-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d]-imidazol. 6-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (1.02 g, 4.83 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente con agitación bajo nitrógeno. 3,4-dihidro-2H-pirano (3.5 mL, 38.4 mmol) y ácido metanosulfónico (0.032 mL, 0.48 mmol) se agregó y la mezcla resultante se calentó a 75ºC durante 49 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión

reducida. La cromatografía instantánea (50-100% acetato de etilo en hexanos) dio el producto deseado (1.32 g, 4.47 mmol, 93% rendimiento) como 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. 6-bromo-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (1.320 g, 4.47 mmol), bi(pinacolato)diboro (1.192 g, 4.70 mmol), [1,1'-bi(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (183 mg, 0.22 mmol), acetato de potasio (1.317 g, 13.4 mmol) y sulfóxido de dimetilo (9 mL) se combinaron en un frasco con el fondo redondo y se agitaron. La atmósfera en el frasco fue eliminada al vacío y reemplazada con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se calentó a 90ºC bajo nitrógeno durante 1.5 hora. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y filtró a través de celita. La torta de filtro fue lavada por completo 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 concentró bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (50-100% acetato de etilo en hexanos) dio el producto deseado ~90% pureza (1.31 g, 3.83 mmol, 77% rendimiento) como una espuma-sólido carne amarillo. MS (ESI) *m/z* 343.2 $[M+1]^+$.

5.2. EJEMPLOS BIOLÓGICOS

5.2.1 Ensayos bioquímicos

Ensayo TOR HTR-FRET. Lo siguiente es un ejemplo de un ensayo que se puede usar para determinar la actividad inhibidora de quinasa TOR de un compuesto de prueba. Se disolvieron inhibidores quinasa TOR en DMSO y se prepararon como 10 mM reservas y se diluyeron apropiadamente para los experimentos. Se prepararon reactivos de la siguiente manera:

"Regulador TOR simple" (usado para diluir fracción de TOR glicerol alta): 10 mM tri pH 7.4, 100 mM NaCl, 0.1% Tween-20, 1 mM DTT. Enzima TOR recombinante de Invitrogen (cat#PV4753) se diluyó en este regulador a una concentración de ensayo de 0.200 μg/mL.

Solución de ATP/sustrato: 0.075 mM ATP, 12.5 mM $MnCl_2$, 50 mM Hepes, pH 7.4, 50 mM β-GOP, 250 nM Microsystin LR, 0.25 mM EDTA, 5 mM DTT y 3.5 μg/mL GST-p70S6.

Solución de reactivo de detección: 50 mM HEPES, pH 7.4, 0.01% Triton X-100, 0.01% BSA, 0.1 mM EDTA, 12.7 μg/mL Cy5-αGST Amersham

(Cat#PA92002V), 9 ng/mL α-fosfo p70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonal #9206L), 627 ng/mL α-ratón Lance Eu (Perkin Elmer Cat#AD0077).

A 20 μL del regulador TOR simple se agrega 0.5 μL de compuesto de prueba en DMSO. Para iniciar la reacción 5 μL de solución de ATP/sustrato se agregó a 20 μL de la solución reguladora TOR simple (control) y a la solución de compuesto preparada antes. El ensayo se detuvo después de 60 minutos al agregar 5 μL de una solución de 60 mM EDTA; 10 μL de solución de reactivo de detección entonces se agregó y la mezcla se dejó reposar durante al menos 2 horas antes de leer en un juego lector Perkin-Elmer Envision Microplate para detectar LANCE Eu TR-FRET (excitación a 320 nm y emisión a 495/520 nm).

5.3 ACTIVIDAD DE COMPUESTO DE HETEROARILO

Compuestos de heteroarilo como se describe en la presente fueron probados en el ensayo TOR HTR-FRET y se descubrió que tienen actividad, con todos los compuestos que tienen IC_{50} más adelante 10 μM en el ensayo, con algunos compuestos teniendo un IC_{50} entre y 0.005 nm y 250 nM, otros teniendo un IC_{50} entre y 250 nM y 500 nM, otros teniendo un IC_{50} entre 500 nM y 1 μM, y otros teniendo un IC_{50} entre 1 μM y 10 μM. Valores IC_{50} para los compuestos de la fórmula (I) y (II) se pueden encontrar en la solicitud de patente de E.U.A. No. 12/605,791, presentada el 26 de octubre de 2009 (ver tabla 1 en las páginas 141-187), que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

Las modalidades descritas en la presente no deben limitar el alcance por las modalidades específicas descritas en los ejemplos que deben ser ilustraciones de algunos aspectos de las modalidades descritas y cualquier modalidad que sean funcionalmente equivalentes están abarcadas por la presente descripción. De hecho, varias modificaciones de las modalidades descritas en la presente están en adición a aquellas mostradas y descritas en la presente serán evidentes a aquellos expertos en la técnica y caen dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Un número de referencias ha sido citado, las descripciones de las cuales se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente se proveen métodos para preparar compuestos de heteroarilo teniendo la siguiente estructura: fórmula (I) o fórmula (II): en donde R^1-R^4 son como se define en la presente. Los compuestos de heteroarilo son útiles para tratar o prevenir cáncer, condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad o condiciones cardiovasculares.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At Albany, New York 6. the 10th day of May 2012

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. A-102149B

9. Seal/Stamp 10. Signature

STATE OF NEW YORK ★ DEPARTMENT OF STATE ★ EXCELSIOR

Sandra J. Tallman

Sandra J. Tallman
Special Deputy Secretary of State

10624-242-026

VERIFICATION

STATE OF NEW YORK)
) ss:
COUNTY OF NEW YORK)

I verify that the attached document identified as:

Assignment

is a copy of the document as executed on January 25, 2012 by Anusuya Choudhury, on February 1, 2011 by Matthew Michael Kreilein, Juan Antonio Gamboa, Marie Georges Beauchamps, Mohit Atul-Kothare and William Wei-Hwa Leong, on February 2, 2011 by Branden Gingsee Lee, on February 7, 2011 by Patrick Anthony Jokiel, on February 9, 2011 by Roy L. Harris, John Sapienza, Graziella Shevlin, Patrick Papa and JingJing Zhao, on February 10, 2011 by Deborah Mortensen, Jennifer Riggs, Sophie Perrin-Ninkovic and Jan Elsner, on February 17, 2011 by Garrick Packard and Philip Pye to **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC** of United States and corresponding foreign rights in connection with U.S. Serial No. 12/910,920 filed October 25, 2010 (which is the converted provisional Application No. 61/254,917 filed October 26, 2009).

Corinne Kopp

Corinne Kopp

COUNTY CLERK NEW YORK COUNTY

April, 2

923547 Form 1

State of New York
County of New York, } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Amy Lewis

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

MAY 08 2012

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

10624-242-026

VERIFICATION

STATE OF NEW YORK)
) ss:
COUNTY OF NEW YORK)

I verify that the attached document identified as:

Assignment

is a copy of the document as executed on January 25, 2012 by Anusuya Choudhury, on February 1, 2011 by Matthew Michael Kreilein, Juan Antonio Gamboa, Marie Georges Beauchamps, Mohit Atul-Kothare and William Wei-Hwa Leong, on February 2, 2011 by Branden Gingsee Lee, on February 7, 2011 by Patrick Anthony Jokiel, on February 9, 2011 by Roy L. Harris, John Sapienza, Graziella Shevlin, Patrick Papa and JingJing Zhao, on February 10, 2011 by Deborah Mortensen, Jennifer Riggs, Sophie Perrin-Ninkovic and Jan Elsner, on February 17, 2011 by Garrick Packard and Philip Pye to **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC** of United States and corresponding foreign rights in connection with U.S. Serial No. 12/910,920 filed October 25, 2010 (which is the converted provisional Application No. 61/254,917 filed October 26, 2009).

COUNTY CLERK

Corinne Kopp

Corinne Kopp

Subscribed and sworn to before me this 30th day of April, 2012.

Amy Lewis

Notary Public

AMY LEWIS
Notary Public, State of New York
No. 01LE6180070
Qualified in Kings County
Certificate Filed in New York County
Commission Expires Jan. 7, 2016

JOINT

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **ROY L. HARRIS**, a citizen of the United States of America, residing at 1075 Chalcedony St., Apt. A, San Diego, California 92109; **JOHN SAPIENZA**, a citizen of the United States of America, residing at 1654 Ridge Rock Court, Chula Vista, California 91913; **GRAZIELLA SHEVLIN**, a citizen of the United States of America, residing at 13508 Bidwell Court, San Diego, California 92129; **PATRICK PAPA**, a citizen of the United States of America, residing at 5320 Forecastle Ct., Carlsbad, California 92008; **BRANDEN GINGSEE LEE**, a citizen of the United States of America, residing at 11363 Stable Glen Pl., San Diego, California 92130; **GARRICK PACKARD**, a citizen of the United States of America, residing at 4485 Vision Drive, #6, San Diego, CA 92121; **JINGJING ZHAO**, a citizen of the United States of America, residing at 8323 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129; **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, a citizen of the United States of America, residing at 2 Scarlet Oak Drive, Princeton, New Jersey 08540; **DEBORAH MORTENSEN**, a citizen of the United States of America, residing at 4302 Lodi Court, San Diego, California 92117; **JENNIFER RIGGS**, a citizen of the United States of America, residing at 2136 Wales Drive, Cardiff, California 92007; **JUAN ANTONIO GAMBOA**, a citizen of the United States of America, residing at 400 East 14th Street, #5F, New York, NY 10009; **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, a citizen of the United States of America, residing at 8 Red Maple Lane, Flanders, New Jersey 07836; **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, a citizen of the United States of America, residing at 14307 Crystal Ridge Dr., Watchung, New Jersey 07069; **MOHIT ATUL KOTHARE**, a citizen of India, residing at 46 Reinhart Way, Bridgewater NJ 08807; **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, a citizen of France, residing at 8902 Nottingham Place, La Jolla, California 92037; **PHILIP PYE**, a citizen of the United Kingdom, residing at 2691 Deer Path, Scotch Plains, New Jersey 07076; **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, a citizen of the United States of America, residing at 342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090; and **JAN ELSNER**, a citizen of the United States of America, residing at 7564 Charmant Dr., #1828, San Diego, California 92122; ASSIGNORS, are inventors of the invention in **METHODS OF SYNTHESIS AND PURIFICATION OF HETEROARYL COMPOUNDS**, for which we have executed an application for a Patent of the United States

☐ which is executed on ☐ even date herewith or ☐

☒ which is identified by Jones Day docket no. 10624-242-999

☒ which was filed on October 25, 2010, Application No. 12/910,920

☐ We hereby authorize and request attorney(s), , at Jones Day, , to insert here in parentheses (Application number, _____ filed _____) the filing date and application number of said application when known.

and WHEREAS, SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC, having a place of business at 4550 Towne Centre Court, San Diego, California 92121, ASSIGNEE, is desirous of obtaining our entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar ($1.00) to us in hand paid, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said ASSIGNORS, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, our entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States application and all divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

AND WE HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND WE HEREBY covenant and agree that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND WE HEREBY further covenant and agree that we will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, We hereunto set our hands and seals the day and year set opposite our respective signatures.

Date: _____, 2011 _____(L.S.)
ROY L. HARRIS

Date: _____, 2011 _____(L.S.)
JOHN SAPIENZA

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
GRAZIELLA SHEVLIN

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
PATRICK PAPA

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
BRANDEN GINGSEE LEE

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
GARRICK PACKARD

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
JINGJING ZHAO

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
PATRICK ANTHONY JOKIEL

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
DEBORAH MORTENSEN

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
JENNIFER RIGGS

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
JUAN ANTONIO GAMBOA

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

Date: 1 Feb, 2011

_____(L.S.)
MATTHEW MICHAEL KREILEIN

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
MOHIT ATUL KOTHARE

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
SOPHIE PERRIN-NINKOVIC

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
PHILIP PYE

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
WILLIAM WEI-HWA LEONG

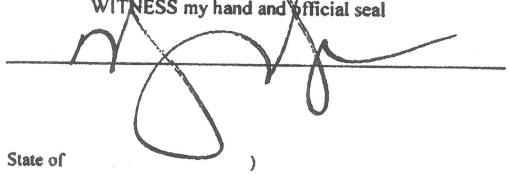
Date: _____, 2011

_____(L.S.)
JAN ELSNER

State of NJ)
) SS.:
County of Union)

On Feb 1, 2011, before me, Maureen Manson Notary Public, personally appeared **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal





State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **MOHIT ATUL KOTHARE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS..
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **PHILIP PYE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct

WITNESS my hand and official seal

_____

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: 2/7/11, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

Date: _____, 2011

_____(L.S.)
GRAZIELLA SHEVLIN

_____(L.S.)
PATRICK PAPA

_____(L.S.)
BRANDEN GINGSEE LEE

_____(L.S.)
GARRICK PACKARD

_____(L.S.)
JINGJING ZHAO

Patrick Jokiel (L.S.)
PATRICK ANTHONY JOKIEL

_____(L.S.)
DEBORAH MORTENSEN

_____(L.S.)
JENNIFER RIGGS

_____(L.S.)
JUAN ANTONIO GAMBOA

_____(L.S.)
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

_____(L.S.)
MATTHEW MICHAEL KREILEIN

_____(L.S.)
MOHIT ATUL KOTHARE

_____(L.S.)
SOPHIE PERRIN-NINKOVIC

_____(L.S.)
PHILIP PYE

_____(L.S.)
WILLIAM WEI-HWA LEONG

_____(L.S.)
JAN ELSNER

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **BRANDEN GINGSEE LEE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **GARRICK PACKARD**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **JINGJING ZHAO**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of New Jersey)
) SS.:
County of Mercer)

On 7th Feb, 2011, before me, Jayshree Patel Notary Public, personally appeared **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

2/7/11

JAYSHREE B. PATEL
Commission # 2333508
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires
September 01, 2015

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **DEBORAH MORTENSEN**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon

_____, 2011	_____(L.S.) GRAZIELLA SHEVLIN
Date: _____, 2011	_____(L.S.) PATRICK PAPA
Date: 2/2/2011, 2011	_____(L.S.) BRANDEN GINGSEE LEE
Date: _____, 2011	_____(L.S.) GARRICK PACKARD
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JINGJING ZHAO
Date: _____, 2011	_____(L.S.) PATRICK ANTHONY JOKIEL
Date: _____, 2011	_____(L.S.) DEBORAH MORTENSEN
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JENNIFER RIGGS
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JUAN ANTONIO GAMBOA
Date: _____, 2011	_____(L.S.) MARIE GEORGES BEAUCHAMPS
Date: _____, 2011	_____(L.S.) MATTHEW MICHAEL KREILEIN
Date: _____, 2011	_____(L.S.) MOHIT ATUL KOTHARE
Date: _____, 2011	_____(L.S.) SOPHIE PERRIN-NINKOVIC
Date: _____, 2011	_____(L.S.) PHILIP PYE
Date: _____, 2011	_____(L.S.) WILLIAM WEI-HWA LEONG
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JAN ELSNER

CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On 2ND FEBRUARY, 2011 before me, R C KOTHARI Notary Public, personally appeared **BRANDEN GINGSEE LEE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

R C Kothari

OFFICIAL SEAL
R. C. KOTHARI
NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA
COMM. NO. 1918274
SAN DIEGO COUNTY
MY COMM. EXP. JAN. 17, 2015

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **GARRICK PACKARD**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **JINGJING ZHAO**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

Date: _____, 2011	_____ (L.S.) GRAZIELLA SHEVLIN
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) PATRICK PAPA
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) BRANDEN GINGSEE LEE
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) GARRICK PACKARD
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) JINGJING ZHAO
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) PATRICK ANTHONY JOKIEL
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) DEBORAH MORTENSEN
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) JENNIFER RIGGS
Date: 2/1, 2011	Juan Antonio Gamboa (L.S.) JUAN ANTONIO GAMBOA
Date: 2/1, 2011	Marie Beauchamps (L.S.) MARIE GEORGES BEAUCHAMPS
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) MATTHEW MICHAEL KREILEIN
Date: 01 FEB, 2011	M. Kothare (L.S.) MOHIT ATUL ~~KOTHARE~~ KOTHARE
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) SOPHIE PERRIN-NINKOVIC
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) PHILIP PYE
Date: 01 Feb, 2011	William (L.S.) WILLIAM WEI-~~HWA~~ LEONG
Date: _____, 2011	_____ (L.S.) JAN ELSNER

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **DEBORAH MORTENSEN**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____, Notary Public, personally appeared **JENNIFER RIGGS**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of NJ)
) SS.:
County of Somerset)

On 2/1, 2011, before me, Barbara Picone Notary Public, personally appeared **JUAN ANTONIO GAMBOA**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Barbara Picone

BARBARA L PICONE
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 2, 2015

State of NJ)
) SS.:
County of Somerset)

On 2-1, 2011, before me, Barbara Picone Notary Public, personally appeared **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Barbara Picone

BARBARA L PICONE
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 2, 2015

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____, Notary Public, personally appeared **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of NJ)
) SS.:
County of Somerset)

On 2/1, 2011, before me, Barbara Picone Notary Public, personally appeared **MOHIT ATUL KOTHARE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Barbara Picone

BARBARA L PICONE
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 2, 2015

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **PHILIP PYE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of NJ)
) SS.:
County of Somerset)

On 2/1, 2011, before me, Barbara Picone Notary Public, personally appeared **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Barbara Picone

BARBARA L PICONE
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 2, 2015

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **JAN ELSNER**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **ROY L. HARRIS**, a citizen of the United States of America, residing at 1075 Chalcedony St., Apt. A, San Diego, California 92109; **JOHN SAPIENZA**, a citizen of the United States of America, residing at 1654 Ridge Rock Court, Chula Vista, California 91913; **GRAZIELLA SHEVLIN**, a citizen of the United States of America, residing at 13508 Bidwell Court, San Diego, California 92129; **PATRICK PAPA**, a citizen of the United States of America, residing at 5320 Forecastle Ct., Carlsbad, California 92008; **BRANDEN GINGSEE LEE**, a citizen of the United States of America, residing at 11363 Stable Glen Pl., San Diego, California 92130; **GARRICK PACKARD**, a citizen of the United States of America, residing at 4485 Vision Drive, #6, San Diego, CA 92121; **JINGJING ZHAO**, a citizen of the United States of America, residing at 8323 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129; **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, a citizen of the United States of America, residing at 2 Scarlet Oak Drive, Princeton, New Jersey 08540; **DEBORAH MORTENSEN**, a citizen of the United States of America, residing at 4302 Lodi Court, San Diego, California 92117; **JENNIFER RIGGS**, a citizen of the United States of America, residing at 2136 Wales Drive, Cardiff, California 92007; **JUAN ANTONIO GAMBOA**, a citizen of the United States of America, residing at 400 East 14th Street, #5F, New York, NY 10009; **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, a citizen of the United States of America, residing at 8 Red Maple Lane, Flanders, New Jersey 07836; **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, a citizen of the United States of America, residing at 14307 Crystal Ridge Dr., Watchung, New Jersey 07069; **MOHIT ATUL KOTHARE**, a citizen of India, residing at 46 Reinhart Way, Bridgewater NJ 08807; **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, a citizen of France, residing at 8902 Nottingham Place, La Jolla, California 92037; **PHILIP PYE**, a citizen of the United Kingdom, residing at 2691 Deer Path, Scotch Plains, New Jersey 07076; **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, a citizen of the United States of America, residing at 342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090; and **JAN ELSNER**, a citizen of the United States of America, residing at 7564 Charmant Dr., #1828, San Diego, California 92122; ASSIGNORS, are inventors of the invention in **METHODS OF SYNTHESIS AND PURIFICATION OF HETEROARYL COMPOUNDS**, for which we have executed an application for a Patent of the United States

☐ which is executed on ☐ even date herewith or ☐

☒ which is identified by Jones Day docket no. 10624-242-999

☒ which was filed on October 25, 2010, Application No. 12/910,920

☐ We hereby authorize and request attorney(s), , at Jones Day, , to insert here in parentheses (Application number, _____ filed _____) the filing date and application number of said application when known.

and WHEREAS, SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC, having a place of business at 4550 Towne Centre Court, San Diego, California 92121, ASSIGNEE, is desirous of obtaining our entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar ($1.00) to us in hand paid, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said ASSIGNORS, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, our entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States application and all divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

AND WE HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND WE HEREBY covenant and agree that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND WE HEREBY further covenant and agree that we will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, We hereunto set our hands and seals the day and year set opposite our respective signatures.

Date: 2/9, 2011

_____(L.S.)
ROY L. HARRIS

Date: 2/9, 2011

_____(L.S.)
JOHN SAPIENZA

Date: 2-9, 2011	GRAZIELLA SHEVLIN (L.S.)
Date: 2-9, 2011	PATRICK PAPA (L.S.)
Date: _____, 2011	BRANDEN GINGSEE LEE (L.S.)
Date: 02/17, 2011	GARRICK PACKARD (L.S.)
Date: 2-9, 2011	JINGJING ZHAO (L.S.)
Date: _____, 2011	PATRICK ANTHONY JOKIEL (L.S.)
Date: 2-10, 2011	DEBORAH MORTENSEN (L.S.)
Date: 2-10, 2011	JENNIFER RIGGS (L.S.)
Date: _____, 2011	JUAN ANTONIO GAMBOA (L.S.)
Date: _____, 2011	MARIE GEORGES BEAUCHAMPS (L.S.)
Date: _____, 2011	MATTHEW MICHAEL KREILEIN (L.S.)
Date: _____, 2011	MOHIT ATUL KOTHARE (L.S.)
Date: 02/10, 2011	SOPHIE PERRIN-NINKOVIC (L.S.)
Date: _____, 2011	PHILIP PYE (L.S.)
Date: _____, 2011	WILLIAM WEI-HWA LEONG (L.S.)
Date: 02/10/, 2011	JAN ELSNER (L.S.)

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 9, 2011, before me, SHOLITA PACKER Notary Public, personally appeared **ROY L. HARRIS**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 9, 2011 before me, SHOLITA PACKER Notary Public, personally appeared **JOHN SAPIENZA**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 9, 2011, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **GRAZIELLA SHEVLIN**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 9, 2011, before me, SHOLITA PACKER Notary Public, personally appeared **PATRICK PAPA**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011 before me, _____ Notary Public, personally appeared **BRANDEN GINGSEE LEE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 17, 2011, before me, SHOLITA PACKER Notary Public, personally appeared **GARRICK PACKARD**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer
_____

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 9, 2011, before me, SHOLITA PACKER Notary Public, personally appeared **JINGJING ZHAO**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer
_____

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 10, 2011, before me, SHOLITA PACKER Notary Public, personally appeared **DEBORAH MORTENSEN**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 10, 2011, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **JENNIFER RIGGS**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **JUAN ANTONIO GAMBOA**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____, Notary Public, personally appeared **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____, Notary Public, personally appeared **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **MOHIT ATUL KOTHARE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 10, 2011, before me, SHOLITA PACKER Notary Public, personally appeared **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **PHILIP PYE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

ATI-2457617v1

A00123361.011

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On FEBRUARY 10, 2011, before me, SHOLITA PACKER Notary Public, personally appeared **JAN ELSNER**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

ATI-2457617v1

A00123361.011

Date: _____, 2011	_____(L.S.) GRAZIELLA SHEVLIN
Date: _____, 2011	_____(L.S.) PATRICK PAPA
Date: _____, 2011	_____(L.S.) BRANDEN GINGSEE LEE
Date: _____, 2011	_____(L.S.) GARRICK PACKARD
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JINGJING ZHAO
Date: _____, 2011	_____(L.S.) PATRICK ANTHONY JOKIEL
Date: _____, 2011	_____(L.S.) DEBORAH MORTENSEN
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JENNIFER RIGGS
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JUAN ANTONIO GAMBOA
Date: _____, 2011	_____(L.S.) MARIE GEORGES BEAUCHAMPS
Date: _____, 2011	_____(L.S.) MATTHEW MICHAEL KREILEIN
Date: _____, 2011	_____(L.S.) MOHIT ATUL KOTHARE
Date: _____, 2011	_____(L.S.) SOPHIE PERRIN-NINKOVIC
Date: 17 FEB 2011, 2011	_____(L.S.) PHILIP PYE
Date: _____, 2011	_____(L.S.) WILLIAM WEI-HWA LEONG
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JAN ELSNER

Date: _____, 2011	_____(L.S.) GRAZIELLA SHEVLIN
Date: _____, 2011	_____(L.S.) PATRICK PAPA
Date: _____, 2011	_____(L.S.) BRANDEN GINGSEE LEE
Date: _____, 2011	_____(L.S.) GARRICK PACKARD
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JINGJING ZHAO
Date: _____, 2011	_____(L.S.) PATRICK ANTHONY JOKIEL
Date: _____, 2011	_____(L.S.) DEBORAH MORTENSEN
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JENNIFER RIGGS
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JUAN ANTONIO GAMBOA
Date: _____, 2011	_____(L.S.) MARIE GEORGES BEAUCHAMPS
Date: _____, 2011	_____(L.S.) MATTHEW MICHAEL KREILEIN
Date: _____, 2011	_____(L.S.) MOHIT ATUL KOTHARE
Date: _____, 2011	_____(L.S.) SOPHIE PERRIN-NINKOVIC
Date: _____, 2011	_____(L.S.) PHILIP PYE
Date: _____, 2011	_____(L.S.) WILLIAM WEI-HWA LEONG
Date: _____, 2011	_____(L.S.) JAN ELSNER
Date: January 25, ~~2011~~ 2012	Anusuya Choudhury (L.S.) ANUSUYA CHOUDHURY

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2011, before me, _____ Notary Public, personally appeared **JAN ELSNER**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

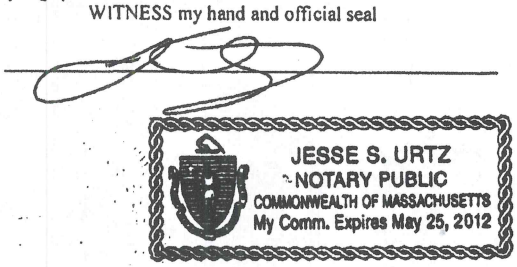
WITNESS my hand and official seal

_____

State of MASSACHUSETTS)
) SS.:
County of MIDDLESEX)

On JANUARY 25, 2012, before me, JESSE URTZ Notary Public, personally appeared **ANUSUYA CHOUDHURY**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal



ATI-2467041v1

A00123361.023

120636

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At Albany, New York 6. the 10th day of May 2012

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. A-102148B

9. Seal/Stamp 10. Signature

STATE OF NEW YORK
DEPARTMENT OF STATE
EXCELSIOR

Sandra J. Tallman

Sandra J. Tallman
Special Deputy Secretary of State

04135595.RSL (REV: 08/25/10)

10624-242-026

VERIFICATION

STATE OF NEW YORK)
) ss:
COUNTY OF NEW YORK)

I verify that the attached document identified as:

Assignment

is a copy of the document as executed on January 6, 2010 by Anusuya Choudhury, Juan Antonio Gamboa, Marie Georges Beauchamps, Matthew Michael Kreilein, Mohit Atul Kothare, Philip Pye, William Wei-Hwa Leong and Anthony Joseph Frank, on January 7, 2010 by Nanfei Zou, on January 19, 2010 by Roy L. Harris, Graziella Shevlin, Patrick Papa, Branden Gingsee Lee, Garrick Packard, Jason Parnes and Deborah Mortensen on January 20, 2010 by John Sapienza, JingJing Zhao and Jan Elsner to **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC** of United States and corresponding foreign rights in connection with U.S. Serial No. 61/254,917 filed October 26, 2009.

Corinne Kopp

Corinne Kopp

923548 Form 1

State of New York }
County of New York, } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

April,

Amy Lewis

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

COUNTY CLERK NEW YORK COUNTY

MAY 08 2012

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

10624-242-026

VERIFICATION

STATE OF NEW YORK)
) ss:
COUNTY OF NEW YORK)

I verify that the attached document identified as:

Assignment

is a copy of the document as executed on January 6, 2010 by Anusuya Choudhury, Juan Antonio Gamboa, Marie Georges Beauchamps, Matthew Michael Kreilein, Mohit Atul Kothare, Philip Pye, William Wei-Hwa Leong and Anthony Joseph Frank, on January 7, 2010 by Nanfei Zou, on January 19, 2010 by Roy L. Harris, Graziella Shevlin, Patrick Papa, Branden Gingsee Lee, Garrick Packard, Jason Parnes and Deborah Mortensen on January 20, 2010 by John Sapienza, JingJing Zhao and Jan Elsner to **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC** of United States and corresponding foreign rights in connection with U.S. Serial No. 61/254,917 filed October 26, 2009.

Corinne Kopp

Corinne Kopp

Subscribed and sworn to before me this 30th day of April, 2012.

Amy Lewis

Notary Public

AMY LEWIS
Notary Public, State of New York
No. 01LE6180070
Qualified in Kings County
Certificate Filed in New York County
Commission Expires Jan. 7, 2016

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

700427689A

JANUARY 25, 2010

PTAS

JONES DAY
222 EAST 41ST STREET
NEW YORK, NEW YORK 10017-6702

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 01/22/2010 REEL/FRAME: 023838/0510
NUMBER OF PAGES: 11

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: 10624-236-888

ASSIGNOR:
HARRIS, ROY L. DOC DATE: 01/19/2010

ASSIGNOR:
SAPIENZA, JOHN DOC DATE: 01/20/2010

ASSIGNOR:
SHEVLIN, GRAZIELLA DOC DATE: 01/19/2010

ASSIGNOR:
PAPA, PATRICK DOC DATE: 01/19/2010

ASSIGNOR:
LEE, BRADNEN GINGSEE DOC DATE: 01/19/2010

ASSIGNOR:
PACKARD, GARRICK DOC DATE: 01/19/2010

023838/0510 PAGE 2

ASSIGNOR:
ZHAO, JINGJING DOC DATE: 01/20/2010

ASSIGNOR:
PARNES, JASON DOC DATE: 01/19/2010

ASSIGNOR:
MORTENSEN, DEBORAH DOC DATE: 01/19/2010

ASSIGNOR:
CHOUDHURY, ANUSUYA DOC DATE: 01/06/2010

ASSIGNOR:
GAMBOA, JUAN ANTONIO DOC DATE: 01/06/2010

ASSIGNOR:
BEAUCHAMPS, MARIE GEORGES DOC DATE: 01/06/2010

ASSIGNOR:
KREILEIN, MATTHEW MICHAEL DOC DATE: 01/06/2010

ASSIGNOR:
KOTHARE, MOHIT ATUL DOC DATE: 01/06/2010

ASSIGNOR:
ZOU, NANFEI DOC DATE: 01/07/2010

ASSIGNOR:
PYE, PHILIP DOC DATE: 01/06/2010

ASSIGNOR:
LEONG, WILLIAM WEI-HWA DOC DATE: 01/06/2010

ASSIGNOR:
ELSNER, JAN DOC DATE: 01/20/2010

ASSIGNOR:
FRANK, ANTHONY JOSEPH DOC DATE: 01/06/2010

ASSIGNEE:
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC
4550 TOWNE CENTRE COURT
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

SERIAL NUMBER: 61254917 FILING DATE: 10/26/2009
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: METHODS OF SYNTHESIS AND PURIFICATION OF HETEROARYL COMPOUNDS

023838/0510 PAGE 3

ALLYSON PURNELL, EXAMINER
ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **ROY L. HARRIS**, a citizen of the United States of America, residing at 1075 Chalcedony St., Apt. A, San Diego, California 92109; **JOHN SAPIENZA**, a citizen of the United States of America, residing at 1654 Ridge Rock Court, Chula Vista, California 91913; **GRAZIELLA SHEVLIN**, a citizen of the United States of America, residing at 13508 Bidwell Court, San Diego, California 92129; **PATRICK PAPA**, a citizen of the United States of America, residing at 5320 Forecastle Ct., Carlsbad, California 92008; **BRANDEN GINGSEE LEE**, a citizen of the United States of America, residing at 11363 Stable Glen Pl., San Diego, California 92130; **GARRICK PACKARD**, a citizen of the United States of America, residing at 4485 Vision Drive, #6, San Diego, CA 92121; **JINGJING ZHAO**, a citizen of China, residing at 8323 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129; **JASON PARNES**, a citizen of the United States of America, residing at 10839 Vereda Sol Del Dios, San Diego, California 92130; **DEBORAH MORTENSEN**, a citizen of the United States of America, residing at 4302 Lodi Court, San Diego, California 92117; **ANUSUYA CHOUDHURY**, a citizen of India, residing at 131 Edwards Dr., Churchville, Pennsylvania 18966; **JUAN ANTONIO GAMBOA**, a citizen of the United States of America, residing at 400 East 14th Street, #5F, New York, NY 10009; **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, a citizen of the United States of America, residing at 8 Red Maple Lane, Flanders, New Jersey 07836; **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, a citizen of the United States of America, residing at 14307 Crystal Ridge Dr., Watchung, New Jersey 07069; **MOHIT ATUL KOTHARE**, a citizen of India, residing at 46 Reinhart Way, Bridgewater NJ 08807; **NANFEI ZOU**, a citizen of the United States, residing at 214 Holly Street, Apt. A, Cranford, New Jersey 07016; **PHILIP PYE**, a citizen of the United Kingdom, residing at 2691 Deer Path, Scotch Plains, New Jersey 07076; **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, a citizen of the United States of America, residing at 342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090; **JAN ELSNER**, a citizen of the United States of America, residing at 7564 Charmant Dr., #1828, San Diego, California 92122; and **ANTHONY JOSEPH FRANK**, a citizen of the United States of America, residing at 139 Clover Hollow Road, Easton, Pennsylvania 18045; ASSIGNORS, are the inventors of the invention in **METHODS OF SYNTHESIS AND PURIFICATION OF HETEROARYL COMPOUNDS THEREWITH** for which we have executed an application for a Patent of the United States

☒ which is identified by Jones Day docket no. 10624-236-888

☒ which was filed on October 26, 2009, Application No. 61/254,917

and

WHEREAS, SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC, ASSIGNEE, having a place of business at 4550 Towne Centre Court, San Diego, California 92121, ASSIGNEE, is desirous of obtaining our entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar ($1.00) to us in hand paid, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said ASSIGNORS, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, our entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States provisional application and all applications claiming priority thereto under 35 U.S.C. §119(e) and divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

AND WE HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND WE HEREBY covenant and agree that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND WE HEREBY further covenant and agree that we will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, We hereunto set our hands and seals the day and year set opposite our respective signatures.

Date 1/19, 2010 _____ L.S.
ROY L. HARRIS

Date 1/20, 2010 _____ L.S.
JOHN SAPIENZA

Date 1/19 , 2010	Graziella Shevlin	L.S.
	GRAZIELLA SHEVLIN	
Date 1/19 , 2010		L.S.
	PATRICK PAPA	
Date 1/19 , 2010		L.S.
	BRANDEN GINGSEE LEE	
Date 01/19 , 2010		L.S.
	GARRICK PACKARD	
Date ~~01/20~~ JZ 01/20 , 2010		L.S.
	JINGJING ZHAO	
Date 1/19 , 2010		L.S.
	JASON PARNES	
Date 1/19 , 2010		L.S.
	DEBORAH MORTENSEN	
Date , 2010		L.S.
	ANUSUYA CHOUDHURY	
Date , 2010		L.S.
	JUAN ANTONIO GAMBOA	
Date , 2010		L.S.
	MARIE GEORGES BEAUCHAMPS	
Date , 2010		L.S.
	MATTHEW MICHAEL KREILEIN	
Date , 2010		L.S.
	MOHIT ATUL KOTHARE	
Date , 2010		L.S.
	NANFEI ZOU	
Date , 2010		L.S.
	PHILIP PYE	
Date , 2010		L.S.
	WILLIAM WEI-HWA LEONG	
Date 1/20 , 2010	Jan Elsner	L.S.
	JAN ELSNER	
Date , 2010		L.S.
	ANTHONY JOSEPH FRANK	

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 19, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **ROY L. HARRIS,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 20, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **JOHN SAPIENZA,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 19, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **GRAZIELLA SHEVLIN,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 19, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **PATRICK PAPA,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 19, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **BRANDEN GINGSEE LEE,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 19, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **GARRICK PACKARD,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 20, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **JINGJING ZHAO,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in ~~his/her/their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 19, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **JASON PARNES,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 19, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **DEBORAH MORTENSEN,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in ~~his/her/their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **ANUSUYA CHOUDHURY,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **JUAN ANTONIO GAMBOA,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **MATTHEW MICHAEL KREILEIN,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **MOHIT ATUL KOTHARE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **NANFEI ZOU**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **PHILIP PYE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **WILLIAM WEI-HWA LEONG,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of CALIFORNIA)
) SS.:
County of SAN DIEGO)

On JANUARY 20, 2010, before me, SHOLITA PACKER, Notary Public, personally appeared **JAN ELSNER,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Sholita Packer

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____
, Notary Public, personally appeared **ANTHONY JOSEPH FRANK,** who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

Date _____ , 2010	_____ L.S. GRAZIELLA SHEVLIN
Date _____ , 2010	_____ L.S. PATRICK PAPA
Date _____ , 2010	_____ L.S. BRANDEN GINGSEE LEE
Date _____ , 2010	_____ L.S. GARRICK PACKARD
Date _____ , 2010	_____ L.S. JINGJING ZHAO
Date _____ , 2010	_____ L.S. JASON PARNES
Date _____ , 2010	_____ L.S. DEBORAH MORTENSEN
Date 6th Jan 2010 , 2010	Anusuya Choudhury L.S. ANUSUYA CHOUDHURY
Date 06JAN , 2010	Juan Antonio Gamboa L.S. JUAN ANTONIO GAMBOA
Date 1/6/10 , 2010	Marie Beauchamps L.S. MARIE GEORGES BEAUCHAMPS
Date 1/6/10 , 2010	Matthew M. Kreilein L.S. MATTHEW MICHAEL KREILEIN
Date 1/6/10 , 2010	M. Kothare L.S. MOHIT ATUL KOTHARE
Date 07 Jan. , 2010	_____ L.S. NANFEI ZOU
Date 6 JAN , 2010	_____ L.S. PHILIP PYE
Date 06 Jan , 2010	William L.S. WILLIAM WEI-HWA LEONG
Date _____ , 2010	_____ L.S. JAN ELSNER
Date 1/6/2010 , 2010	Anthony J Frank L.S. ANTHONY JOSEPH FRANK

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **DEBORAH MORTENSEN**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of New Jersey)
) SS.:
County of Union)

On January 4, 2010, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared **ANUSUYA CHOUDHURY**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

State of New Jersey)
) SS.:
County of Union)

On January 4, 2010, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared **JUAN ANTONIO GAMBOA**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

State of New Jersey)
) SS.:
County of Union)

On January 4, 2010, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

State of New Jersey)
) SS.:
County of Union)

On January 6, 2010, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

State of New Jersey)
) SS.:
County of Union)

On January 6, 2010, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared **MOHIT ATUL KOTHARE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

State of)
) SS.:
County of)

On 07 January, 2010, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared **NANFEI ZOU**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

State of New Jersey)
) SS.:
County of Union)

On January 6, 2010, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared **PHILIP PYE**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

State of New Jersey)
) SS.:
County of Union)

On January 4, 2010, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

State of)
) SS.:
County of)

On _____, 2010, before me, _____, Notary Public, personally appeared **JAN ELSNER**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

_____

State of New Jersey)
) SS.:
County of Union)

On January 4, 2010, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared **ANTHONY JOSEPH FRANK**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

120636
03 Apr. 12

BRIGARD& CASTRO
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros), **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciliado(s) en, 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4 - 41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 2012_

Firma

POWER OF ATTORNEY

I (We), **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciled in, 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121, United States of America

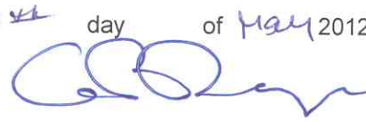
Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Calle 70A No. 4 - 41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 11th day of May 2012_

Signature 

State of California
Secretary of State

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Country: Pays / País:	United States of America		
This public document Le présent acte public / El presente documento público			
2. has been signed by a été signé par ha sido firmado por	*Sholita Packer*		
3. acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	*Notary Public, State of California*		
4. bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	*Sholita Packer, Notary Public, State of California*		
Certified Attesté / Certificado			
5. at à / en	Sacramento, California	**6. the** le / el día	*24th day of May 2012*
7. by par / por	Secretary of State, State of California		
8. N° sous n° bajo el número	*41140*		
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:		**10. Signature:** Signature: Firma:	Jesse Bowen

This Apostille is the trilingual model Apostille Certificate as suggested by the Permanent Bureau and developed in response to the 2009 Special Commission on the practical operation of the Hague Apostille Convention.
This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.
This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.
To verify the issuance of this Apostille, see: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Cette apostille est le modèle d'Apostille trilingue tel que suggéré par le Bureau Permanent et élaboré en réponse à la Commission spéciale de 2009 sur le fonctionnement pratique de la Convention de La Haye Apostille.
Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu.
Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.
L'utilisation de cette Apostille n'est pas valable en / au États-Unis d'Amérique, ses territoires où possessions.
Cette Apostille peut être vérifiée à l'adresse suivante: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Esta apostilla es el modelo trilingüe Certificado de Apostilla según lo sugerido por la Oficina Permanente y desarrollado en respuesta a la Comisión especial de 2009 sobre el funcionamiento práctico del Convenio de La Haya sobre Apostilla
Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.
Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.
No es válido el uso de esta Apostilla en Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.
Esta Apostilla se puede verificar en la dirección siguiente: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

10624-242-026

STATE OF CALIFORNIA)
) SS
COUNTY OF San Diego)

On this 11TH day of May, 2012, before me, Sholita Packer, notary public, personally appeared Gregory R. Reyes, proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument (Power of Attorney) and acknowledged to me that he/~~she~~ executed the same in his/~~her~~ authorized capacity (Senior Vice President-Drug Discovery), and that by his/~~her~~ signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

Notary Public

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE PODER A NOMBRE DE **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC.**

Estado de California
Condado de San Diego

Este 11 de mayo de 2012 ante mí, Sholita Packer, Notaria Pública, compareció personalmente Gregory R. Reyes, quien me comprobó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe al documento adjunto (poder de abogado) y reconoció que ejecutó el mismo en su capacidad autorizada (Vicepresidente Senior – Drug Discovery) y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de la cual la persona actuó, ejecutó el documento.

Yo certifico bajo la PENA DE PERJURIO contemplada en las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

TESTIGOS son mi firma y sello oficial.

Firma: _____(firma)_____
Notario público

Hay un sello que dice:
SHOLITA PACKER
Comisión No. 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 07 de febrero de 2013

Apostilla

(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**

Este documento público

2. ha sido firmado por **Norman Goodman**
3. actuando en calidad de **Secretario del Condado**
4. lleva el sello/timbre de el condado de **Nueva York**

Certifica

5. en Albany, Nueva York
6. el 10 de mayo, 2012
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de Nueva York
8. No. A-102149B
9. Sello/Timbre



10. Firma

Aparece firma

Sandra J. Tallman

Subsecretaria especial de Estado

10624-242-026

VERIFICACIÓN

ESTADO DE NUEVA YORK)
) SS:
CONDADO DE NUEVA YORK)

Verifico que el documento adjunto identificado como:

Cesión

es una copia del documento que se legalizó el 25 de enero, 2012 por Anusuya Choudhury, el 1 de febrero, 2011 por Matthew Michael Kreilein, Juan Antonio Gamboa, Marie Georges Beauchamps, Mohit Atul Kothare y William Wei-Hwa Leong, el 2 de febrero, 2011 por Branden Gingsee Lee, el 7 de febrero, 2011 por Patrick Anthony Jokiel, el 9 de febrero, 2011 por Roy L. Harris, John Sapienza, Graziella Shevlin, Patrick Papa, y JingJing Zhao, el 10 de febrero, 2011 por Deborah Mortensen, Jennifer Riggs, Sophie Perrin-Ninkovic y Jan Elsner, el 17 de febrero, 2011 por Garrick Packard y Philip Pye, para **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC** de los Estados Unidos y que corresponde a los derechos extranjeros en relación con la Serie Estadounidense No. 12/910,920 presentada el 25 de octubre, 2010 (que se convierte a la Solicitud provisional No. 61/254,917 presentada el 26 de octubre, 2009).

(Aparece firma)
Corinne Koop

SECRETARIO DEL CONDADO / CONDADO DE NUEVA YORK

Estado de Nueva York } ss.
Condado de Nueva York

Formulario 1

923547

Yo, NORMAN GOODMAN, Secretario del Condado y Secretario del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, un Tribunal de Registro, que tiene por ley un sello,

POR LA PRESENTE CERTIFICO de conformidad con la Ley Ejecutiva del Estado de Nueva York, que

Amy Lewis

Cuyo nombre se suscribe a la declaración jurada, testimonio, certificado de reconocimiento o prueba adjunta, era al momento de tomar la misma un NOTARIO PÚBLICO en y para el Estado de Nueva York debidamente comisionado, juramentado y calificado para actuar como tal; que conforme a la ley, una comisión o un certificado de su carácter oficial, con su firma autógrafa se ha presentado en mi oficina; que al momento de tomar tal prueba, reconocimiento o juramento, ella estaba debidamente autorizada a tomar el mismo; que estoy bien familiarizado con la escritura de tal NOTARIO PÚBLICO o he comparado la firma en el instrumento adjunto con su firma autógrafa depositada en mi oficina, y considero que tal firma es genuina.

EN FE DE LO CUAL, He estampado mi firma y fijado mi sello oficial el día

08 de MAYO 2012

TARIFA PAGADA $3.00

Aparece firma

Secretario del Condado y Secretario del Tribunal Supremo, Condado de Nueva York

10624-242-026

VERIFICACIÓN

ESTADO DE NUEVA YORK)
) SS:
CONDADO DE NUEVA YORK)

Verifico que el documento adjunto identificado como:

Cesión

es una copia del documento que se legalizó el 25 de enero, 2012 por Anusuya Choudhury, el 1 de febrero, 2011 por Matthew Michael Kreilein, Juan Antonio Gamboa, Marie Georges Beauchamps, Mohit Atul Kothare y William Wei-Hwa Leong, el 2 de febrero, 2011 por Branden Gingsee Lee, el 7 de febrero, 2011 por Patrick Anthony Jokiel, el 9 de febrero, 2011 por Roy L. Harris, John Sapienza, Graziella Shevlin, Patrick Papa, y JingJing Zhao, el 10 de febrero, 2011 por Deborah Mortensen, Jennifer Riggs, Sophie Perrin-Ninkovic y Jan Elsner, el 17 de febrero, 2011 por Garrick Packard y Philip Pye, para **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC** de los Estados Unidos y que corresponde a los derechos extranjeros en relación con la Serie Estadounidense No. 12/910,920 presentada el 25 de octubre, 2010 (que se convierte a la Solicitud provisional No. 61/254,917 presentada el 26 de octubre, 2009).

SECRETARIO DEL CONDADO / CONDADO DE NUEVA YORK

(Aparece firma)

Corinne Koop

Suscrito y jurado ante mí el día 30 de abril, 2012.

(Aparece firma)

Notario Público AMY LEWIS
NOTARIO PÚBLICO, Estado de Nueva York
No.01LE6180070
Calificado en el Condado de Kings
Certificado Presentado en el Condado de Nueva York
Comisión Expira 7 de enero, 2016

CESIÓN

CONJUNTA

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS **ROY L. HARRIS**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 1075 Chalcedony St., Apt. A, San Diego, California 92109; **JOHN SAPIENZA**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 1654 Ridge Rock Court, Chula Vista, California 91913; **GRAZIELLA SHEVLIN,** una ciudadana de los Estados Unidos de América, con domicilio en 13508, Bidwell Court, San Diego, California 92129; **PATRICK PAPA**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 5320 Forecastle Ct., Carlsband, California 92008; **BRANDEN GINGSEE LEE**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 11363 Stable Glen Pl., San Diego California, 92130; **GARRICK PACKARD**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 4485 Vision Drive #6. San Diego, CA 92121; **JINGJING ZHAO**, una ciudadana de Estados Unidos de América, con domicilio en 8323 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129; **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 2 Scarlet Oak Drive, Princenton, New Jersey 08540; **DEBORAH MORTENSEN**, una ciudadana de los Estados Unidos de América, con domicilio en 4302 Lodi Court, San Diego, California 92117; **JENNIFER RIGGS**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 2136 Wales Drive, Cardiff, California 92007; **JUAN ANTONIO GAMBOA**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 400 East 14th Street. #5F, Nueva York, NY 10009; **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, una ciudadana de los Estados Unidos de América, con domicilio en 8 Red Maple Lane, Flanders, New Jersey 07836; **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 14307 Crystal Ridge Dr., Watchung**,** New Jersey 07069; **MOHIT ATUL KOTHARE**, un ciudadano de la India, con domicilio en 46 Reinhart Way, Brigewater NJ 08807; **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, una ciudadana de Francia, con domicilio en 8902 Nottingham Place, La Jolla, California 92037; **PHILIP PYE**, un ciudadano del Reino Unido, con domicilio en 2691 Deer Path, Scotch Plains, New Jersey 07076; **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, un

ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090; y **JAN ELSNER**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 7564 Charmant Dr., #1828, San Diego, California 92122; los CEDENTES son los inventores de la invención en **MÉTODOS DE SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS DE HETEROARILO** para la cual se ha legalizado una solicitud para una Patente de los Estados Unidos

☐ que se legaliza el ☐ la misma fecha que esta ☐
☒ que es identificada por el expediente Jones Day No. 10624-242-999
☒ que se presentó el 25 de octubre, 2010, Solicitud No. 12/910,920
☐ Por la presente autorizamos y solicitamos a los abogados, en Jones Day, insertar aquí en paréntesis (Número de solicitud, ___ presentada _____) la fecha de presentación y el número de solicitud de dicha solicitud cuando se conozca.

y CONSIDERANDO QUE, SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC, que tiene domicilio comercial en 4550 Towne Centre Court, San Diego, California 92121, el CESIONARIO, está deseoso de obtener nuestro derecho completo, título e interés en, para y bajo la dicha invención y la dicha solicitud:

AHORA POR LO TANTO en contraprestación de la suma de Un Dólar (USD$1.00) pagado a nosotros y a título oneroso, cuya recepción se reconoce por este medio, nosotros, dichos CEDENTES, hemos vendido, cedido, transferido y enajenado, y por la presente vendemos, cedemos, transferimos y enajenamos a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, nuestro derecho completo, título e interés en, para y bajo la dicha invención, y dicha solicitud de los Estados Unidos y todas las divisiones, renovaciones, y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que se puedan otorgar de esta y todas las reemisiones y extensiones de la misma; y todas las solicitudes para la protección de la propiedad industrial, que incluyen sin limitación, todas las solicitudes de patente, modelos de utilidad, y diseños que en lo sucesivo se puedan presentar

para dicha invención en cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, junto con el derecho a presentar dichas solicitudes y el derecho a reclamar para las mismas los derechos de prioridad derivados de dicha solicitud de los Estados Unidos de conformidad con la Ley de Patentes de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o las leyes nacionales del país en el que se presente cualquier dicha solicitud, cuando sea aplicable; y todas las formas de protección de la propiedad industrial, que incluyen sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados y diseños de inventor, que se puedan otorgar para dicha invención en cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y reemisiones de la misma;

Y POR LA PRESENTE autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y cualquier otro Funcionario de cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, cuyo deber es emitir patentes u otra evidencia o formas de protección de la propiedad industrial sobre las solicitudes mencionadas anteriormente, emitir las mismas a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de acuerdo con los términos de este instrumento.

Y POR LA PRESENTE convenimos y acordamos que tenemos el derecho completo para transferir el interés total aquí cedido, y que no hemos legalizado, y no legalizaremos, ningún acuerdo en conflicto con este.

Y POR LA PRESENTE convenimos y acordamos adicionalmente que comunicaremos a dicho CESONARIO, sus sucesores, representantes legales, y cesionarios, cualesquier hechos conocidos por nosotros con respecto a dicha invención, y testificaremos en cualquier procedimiento legal, firmaremos todos los documentos, legalizaremos todas las solicitudes divisionales, de continuación, reemisión y extranjeras, realizaremos todos los juramentos legales, y haremos todo lo posible para ayudar a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales

y cesionarios, a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

EN FE DE LO CUAL, hemos colocado nuestras firmas y sellos el día y año colocado al frente de nuestras respectivas firmas.

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
ROY L. HARRIS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JOHN SAPIENZA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GRAZIELLA SHEVLIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK PAPA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
BRANDEN GINGSEE LEE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GARRICK PACKARD

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JINGJING ZHAO

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK ANTHONY JOKIEL

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
DEBORAH MORTESEN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JENNIFER RIGGS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JUAN ANTONIO GAMBOA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

Fecha 1 de febrero, 2011 Aparece firma L.S.

MATTHEW MICHAEL KREILEIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.

MOHIT ATUL KOTHARE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.

SOPHIE PERRIN-NINKOVIC

Fecha _____, 2011 _____ L.S.

PHILIP PYE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.

WILLIAM WEI-HWA LEONG

Fecha _____, 2011 _____ L.S.

JAN ELSNER

Estado de *NJ*)
)SS.:
Condado de *Union*)

El *1 de febrero* 2011, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2015

Aparece firma

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El 2011, ante mí, , Notario Público, compareció **MOHIT ATUL KOTHARE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **PHILIP PYE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GRAZIELLA SHEVLIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK PAPA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
BRANDEN GINGSEE LEE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GARRICK PACKARD

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JINGJING ZHAO

Fecha 2/7/11, 2011 Aparece firma L.S.
PATRICK ANTHONY JOKIEL

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
DEBORAH MORTESEN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JENNIFER RIGGS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JUAN ANTONIO GAMBOA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MATTHEW MICHAEL KREILEIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MOHIT ATUL KOTHARE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
SOPHIE PERRIN-NINKOVIC

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PHILIP PYE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
WILLIAM WEI-HWA LEONG

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JAN ELSNER

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **BRANDEN GINGSEE LEE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **GARRICK PACKARD**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El 2011, ante mí, , Notario Público, compareció **JINGJING ZHAO**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de *New Jersey*)
)SS.:
Condado de *Mercer*)

El *7 de febrero* 2011, ante mí, *Jayshree B. Patel*, Notario Público, compareció **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma 2/7/11

JAYSHREE B. PATEL
Comisión # 2333508
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira
01 de septiembre, 2015

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **DEBORAH MORTENSEN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a

_____

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GRAZIELLA SHEVLIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK PAPA

Fecha 2/2/011, 2011 Aparece firma L.S.
BRANDEN GINGSEE LEE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GARRICK PACKARD

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JINGJING ZHAO

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK ANTHONY JOKIEL

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
DEBORAH MORTESEN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JENNIFER RIGGS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JUAN ANTONIO GAMBOA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MATTHEW MICHAEL KREILEIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MOHIT ATUL KOTHARE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
SOPHIE PERRIN-NINKOVIC

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PHILIP PYE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
WILLIAM WEI-HWA LEONG

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JAN ELSNER

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *2 de febrero,* 2011, ante mí, *R. C. KOTHARI*, Notario Público, compareció **BRANDEN GINGSEE LEE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

SELLO OFICIAL
R.C. KOTHARI
NOTARIO PÚBLICO – CALIFORNIA
COMISIÓN No. 1918274
CONDADO DE SAN DIEGO
MI COMISIÓN, EXPIRA 17 DE ENERO, 2015

Estado de)

)SS.:

Condado de)

El 2011, ante mí, , Notario Público, compareció **GARRICK PACKARD**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **JINGJING ZHAO**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GRAZIELLA SHEVLIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK PAPA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
BRANDEN GINGSEE LEE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GARRICK PACKARD

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JINGJING ZHAO

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK ANTHONY JOKIEL

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
DEBORAH MORTESEN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JENNIFER RIGGS

Fecha 2/1, 2011 Aparece firma L.S.
JUAN ANTONIO GAMBOA

Fecha 2/1/, 2011 Aparece firma L.S.
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MATTHEW MICHAEL KREILEIN

Fecha 01 de febrero, 2011 Aparece firma L.S.
MOHIT ATUL KOTHARE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
SOPHIE PERRIN-NINKOVIC

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PHILIP PYE

Fecha 01 de febrero, 2011 Aparece firma L.S.
WILLIAM WEI-HWA LEONG

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JAN ELSNER

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **DEBORAH MORTENSEN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **JENNIFER RIGGS**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de *NJ*)

)SS.:

Condado de *Somerset*)

El *2/1* 2011, ante mí, *Barbara L. Picone*, Notario Público, compareció **JUAN ANTONIO GAMBOA**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

BARBARA L. PICONE
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 2 de septiembre, 2015

Aparece firma

Estado de *NJ*)

)SS.:

Condado de *Somerset*)

El *2-1* 2011, ante mí, *Barbara L. Picone*, Notario Público, compareció **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

BARBARA L. PICONE
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 2 de septiembre, 2015

Aparece firma

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de *NJ*)
)SS.:
Condado de *Somerset*)

El *2/1* 2011, ante mí, *Barbara L. Picone*, Notario Público, compareció **MOHIT ATUL KOTHARE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

BARBARA L. PICONE
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 2 de septiembre, 2015

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **PHILIP PYE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de *NJ*)
)SS.:
Condado de *Somerset*)

El *2/1* 2011, ante mí, *Barbara L. Picone*, Notario Público, compareció **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

BARBARA L. PICONE
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 2 de septiembre, 2015

Aparece firma

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El 2011, ante mí, , Notario Público, compareció **JAN ELSNER**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

CESIÓN

CONJUNTA

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS **ROY L. HARRIS**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 1075 Chalcedony St., Apt. A, San Diego, California 92109; **JOHN SAPIENZA**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 1654 Ridge Rock Court, Chula Vista, California 91913; **GRAZIELLA SHEVLIN,** un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 13508, Bidwell Court, San Diego, California 92129; **PATRICK PAPA**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 5320 Forecastle Ct., Carlsband, California 92008; **BRANDEN GINGSEE LEE**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 11363 Stable Glen Pl., San Diego California, 92130; **GARRICK PACKARD**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 4485 Vision Drive #6. San Diego, CA 92121; **JINGJING ZHAO**, un ciudadano de Estados Unidos de América, con domicilio en 8323 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129; **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 2 Scarlet Oak Drive, Princenton, New Jersey 08540; **DEBORAH MORTENSEN**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 4302 Lodi Court, San Diego, California 92117; **JENNIFER RIGGS**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 2136 Wales Drive, Cardiff, California 92007; **JUAN ANTONIO GAMBOA**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 400 East 14th Street. #5F, Nueva York, NY 10009; **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 8 Red Maple Lane, Flanders, New Jersey 07836; **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 14307 Crystal Ridge Dr., Watchung**,** New Jersey 07069; **MOHIT ATUL KOTHARE**, un ciudadano de la India, con domicilio en 46 Reinhart Way, Brigewater NJ 08807; **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, un ciudadano de Francia, con domicilio en 8902 Nottingham Place, La Jolla, California 92037; **PHILIP PYE**, un ciudadano del Reino Unido, con domicilio en 2691 Deer Path, Scotch Plains, New Jersey 07076; **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, un

ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090; y **JAN ELSNER**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 7564 Charmant Dr., #1828, San Diego, California 92122; CEDENTES son los inventores de la invención en **MÉTODOS DE SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS DE HETEROARILO** para la cual se ha legalizado una solicitud para una Patente de los Estados Unidos

☐ que se legaliza el ☐ la misma fecha que esta ☐
☒ que es identificada por el expediente Jones Day No. 10624-242-999
☒ que se presentó el 25 de octubre, 2010, Solicitud No. 12/910,920
☐ Por la presente autorizamos y solicitamos a los abogados, a Jones Day, insertar aquí en paréntesis (Número de solicitud, ___ presentada _____) la fecha de presentación y el número de solicitud de dicha solicitud cuando se conozca.

y CONSIDERANDO QUE, SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC, que tiene un domicilio comercial en 4550 Towne Centre Court, San Diego, California 92121, CESIONARIO, está deseoso de obtener nuestro derecho completo, título e interés en, para y bajo la dicha invención y la dicha solicitud:

AHORA POR LO TANTO en contraprestación de la suma de Un Dólar (USD$1.00) pagado a nosotros y a título oneroso, cuya recepción se reconoce por este medio, nosotros, dichos CEDENTES, hemos vendido, cedido, transferido y enajenado, y por la presente vendemos, cedemos, transferimos y enajenamos a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, nuestro derecho completo, título e interés en, para y bajo la dicha invención, y dicha solicitud de los Estados Unidos y todas las divisiones, renovaciones, y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que se puedan otorgar de esta y todas las reemisiones y extensiones de la misma; y todas las solicitudes para la protección de la propiedad industrial, que incluyen sin limitación, todas las solicitudes de patente, modelos de utilidad, y diseños que en lo sucesivo se puedan presentar

para dicha invención en cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, junto con el derecho a presentar dichas solicitudes y el derecho a reclamar para las mismas los derechos de prioridad derivados de dicha solicitud de los Estados Unidos de conformidad con la Ley de Patentes de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o las leyes nacionales del país en el que se presente cualquier dicha solicitud, cuando sea aplicable; y todas las formas de protección de la propiedad industrial, que incluyen sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados y diseños de inventor, que se puedan otorgar para dicha invención en cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y reemisiones de la misma;

Y POR LA PRESENTE autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y cualquier otro Funcionario de cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, cuyo deber es emitir patentes u otra evidencia o formas de protección de la propiedad industrial sobre las solicitudes mencionadas anteriormente, emitir las mismas a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de acuerdo con los términos de este instrumento.

Y POR LA PRESENTE convenimos y acordamos que tenemos el derecho completo para transferir el interés total aquí cedido, y que no hemos legalizado, y no legalizaremos, ningún acuerdo en conflicto con este.

Y POR LA PRESENTE convenimos y acordamos adicionalmente que comunicaremos a dicho CESONARIO, sus sucesores, representantes legales, y cesionarios, cualesquier hechos conocidos por nosotros con respecto a dicha invención, y testificaremos en cualquier procedimiento legal, firmaremos todos los documentos, legalizaremos todas las solicitudes divisionales, de continuación, reemisión y extranjeras, realizaremos todos los juramentos legales, y haremos todo lo posible para ayudar a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales

y cesionarios, a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

EN FE DE LO CUAL, hemos colocado nuestras firmas y sellos el día y año colocado al frente de nuestras respectivas firmas.

Fecha 2/9, 2011 Aparece firma L.S.
ROY L. HARRIS

Fecha 2/9, 2011 Aparece firma L.S.
JOHN SAPIENZA

Fecha 2/9, 2011 Aparece firma L.S.
GRAZIELLA SHEVLIN

Fecha 2/9, 2011 Aparece firma L.S.
PATRICK PAPA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
BRANDEN GINGSEE LEE

Fecha 02/17, 2011 Aparece firma L.S.
GARRICK PACKARD

Fecha 2-9, 2011 Aparece firma L.S.
JINGJING ZHAO

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK ANTHONY JOKIEL

Fecha 2-10, 2011 Aparece firma L.S.
DEBORAH MORTESEN

Fecha 2-10, 2011 Aparece firma L.S.
JENNIFER RIGGS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JUAN ANTONIO GAMBOA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.

MATTHEW MICHAEL KREILEIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.

MOHIT ATUL KOTHARE

Fecha 02/10, 2011 Aparece firma L.S.

SOPHIE PERRIN-NINKOVIC

Fecha _____, 2011 _____ L.S.

PHILIP PYE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.

WILLIAM WEI-HWA LEONG

Fecha 02/10/, 2011 Aparece firma L.S.

JAN ELSNER

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *9 de febrero, 2011*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **ROY L. HARRIS**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *9 de febrero, 2011*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **JHON SAPIENZA**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *9 de febrero, 2011* ante mí, *SHOLITA PACKER,* Notario Público, compareció **GRAZIELLA SHEVLIN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *9 de febrero,* 2011, ante mí, *SHOLITA PACKER,* Notario Público, compareció **PATRICK PAPA**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de)

)SS.:

Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **BRANDEN GINGSEE LEE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *17 de febrero, 2011*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **GARRICK PACKARD**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

_____
Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *9 de febreo, 2011*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **JINGJING ZHAO**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Estado de)

)SS.:

Condado de)

El 2011, ante mí, , Notario Público, compareció **PATRICK ANTHONY JOKIEL**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *10 de febrero, 2011*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **DEBORAH MORTENSEN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *10 de febrero, 2011*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **JENNIFER RIGGS**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **JUAN ANTONIO GAMBOA**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **MATHEW MICHAEL KREILEIN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **MOHIT ATUL KOTHARE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *10 de febrero, 2011*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **SOPHIE PERRIN-NINKOVIC**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Estado de)

)SS.:

Condado de)

El 2011, ante mí, , Notario Público, compareció **PHILIP PYE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Estado de)

)SS.:

Condado de)

El 2011, ante mí, , Notario Público, compareció **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *10 de febrero, 2011*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **JAN ELSNER**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GRAZIELLA SHEVLIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK PAPA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
BRANDEN GINGSEE LEE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GARRICK PACKARD

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JINGJING ZHAO

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK ANTHONY JOKIEL

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
DEBORAH MORTESEN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JENNIFER RIGGS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JUAN ANTONIO GAMBOA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MATTHEW MICHAEL KREILEIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MOHIT ATUL KOTHARE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
SOPHIE PERRIN-NINKOVIC

Fecha 17 febrero 2011, 2011 Aparece firma L.S.
PHILIP PYE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
WILLIAM WEI-HWA LEONG

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JAN ELSNER

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GRAZIELLA SHEVLIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK PAPA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
BRANDEN GINGSEE LEE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
GARRICK PACKARD

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JINGJING ZHAO

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PATRICK ANTHONY JOKIEL

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
DEBORAH MORTESEN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JENNIFER RIGGS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JUAN ANTONIO GAMBOA

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MATTHEW MICHAEL KREILEIN

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
MOHIT ATUL KOTHARE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
SOPHIE PERRIN-NINKOVIC

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
PHILIP PYE

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
WILLIAM WEI-HWA LEONG

Fecha _____, 2011 _____ L.S.
JAN ELSNER

Fecha enero 25, , 2012 Aparece firma L.S.
ANUSUYA CHOUDHURY

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2011, ante mí, _____, Notario Público, compareció **JAN ELSNER**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de *MASSACHUSSETS*)

)SS.:

Condado de *MIDDLESEX*)

El *25 enero, 2012*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **ANUSUYA CHOUDHURY** , quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

JESSE S. URTZ
Notario Público
COMUNIDAD DE MASSACHUSSETS
Mi Comisión, Expira Mayo 25, 2012

Aparece firma

Apostilla

(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**

Este documento público

2. ha sido firmado por **Norman Goodman**
3. actuando en calidad de **Secretario del Condado**
4. lleva el sello/timbre de el condado de **Nueva York**

Certifica

5. en Albany, Nueva York
6. el 10 de mayo, 2012
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de Nueva York
8. No. A-102148B
9. Sello/Timbre



10. Firma

Aparece firma

Sandra J. Tallman

Subsecretaria especial de Estado

10624-242-026

VERIFICACIÓN

ESTADO DE NUEVA YORK)
) SS:
CONDADO DE NUEVA YORK)

Verifico que el documento adjunto identificado como:

Cesión

es una copia del documento que se legalizó el 6 de enero, 2010 por Anusuya Choudhury, Juan Antonio Gamboa, Marie Georges Beauchamps, Matthew Michael Kreilein, Mohit Atul Kothare, Philip Pye, William Wei-Hwa Leong y Anthony Joseph Frank, el 7 de enero, 2010 por Nanfei Zou, el 19 de enero, 2010 por Roy L. Harris, Graziella Shevlin, Patrick Papa, Branden Gingsee Lee, Garrick Packard, Jason Parnes y Deborah Mortensen, el 20 de enero, 2010 por John Sapienza, JingJing Zhao y Jan Elsner para **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC** de los Estados Unidos y que corresponde a los derechos extranjeros en relación con la Serie Estadounidense No. 61/254,917 presentada el 26 de octubre, 2009.

(Aparece firma)
Corinne Koop

Estado de Nueva York } ss. **Formulario 1**

Condado de Nueva York 923548

SECRETARIO DEL CONDADO CONDADO DE NUEVA YORK

Yo, NORMAN GOODMAN, Secretario del Condado y Secretario del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, un Tribunal de Registro, que tiene por ley un sello,

POR LA PRESENTE CERTIFICO de conformidad con la Ley Ejecutiva del Estado de Nueva York, que

Amy Lewis

Cuyo nombre se suscribe a la declaración jurada, testimonio, certificado de reconocimiento o prueba adjunta, era al momento de tomar la misma un NOTARIO PÚBLICO en y para el Estado de Nueva York debidamente comisionado, juramentado y calificado para actuar como tal; que conforme a la ley, una comisión o un certificado de su carácter oficial, con su firma autógrafa se ha presentado en mi oficina; que al momento de tomar dicha prueba, reconocimiento o juramento, ella estaba debidamente autorizada a tomar el mismo; que estoy bien familiarizado con la escritura de tal NOTARIO PÚBLICO o he comparado la firma en el instrumento adjunto con su firma autógrafa depositada en mi oficina, y considero que tal firma es genuina.

EN FE DE LO CUAL, He estampado mi firma y fijado mi sello oficial el día

08 de MAYO 2012

TARIFA PAGADA $3.00

Aparece firma

Secretario del Condado y Secretario de la Tribunal Supremo, Condado de Nueva York

10624-242-026

VERIFICACIÓN

ESTADO DE NUEVA YORK)
) SS:
CONDADO DE NUEVA YORK)

Verifico que el documento adjunto identificado como:

Cesión

es una copia del documento que se legalizó el 6 de enero, 2010 por Anusuya Choudhury, Juan Antonio Gamboa, Marie Georges Beauchamps, Matthew Michael Kreilein, Mohit Atul Kothare, Philip Pye, William Wei-Hwa Leong y Anthony Joseph Frank, el 7 de enero, 2010 por Nanfei Zou, el 19 de enero, 2010 por Roy L. Harris, Graziella Shevlin, Patrick Papa, Branden Gingsee Lee, Garrick Packard, Jason Parnes y Deborah Mortensen el 20 de enero, 2010 por John Sapienza, JingJing Zhao y Jan Elsner para **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC** de los Estados Unidos y que corresponde a los derechos extranjeros en relación con la Serie Estadounidense No. 61/254,917 presentada el 26 de octubre, 2009.

(Aparece firma)
Corinne Koop

Suscrito y jurado ante mí el día 30 de abril, 2012.

(Aparece firma)
Notario Público

AMY LEWIS
NOTARIO PÚBLICO, Estado de Nueva York
No.01LE6180070
Calificado en el Condado de Kings
Certificado Presentado en el Condado de Nueva York
Comisión Expira 7 de enero, 2016

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

DE CONFORMIDAD CON LA SECRETARÍA DE COMERCIO PARA PROPIEDAD INTELECTUAL Y
DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

ENERO 25, 2010 (Aparece código de barras *700427669A*)

PTAS

JONES DAY
222 EAST 41ST STRRET
NUEVA YORK, NUEVA YORK 10017-6702

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
AVISO DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO INCLUIDO SE HA REGISTRADO POR LA DIVISIÓN DE CESIÓN DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA DE MICROFILM COMPLETA ESTÁ DISPONIBLE EN LA SALA DE BÚSQUEDA DE CESIONES EN EL NÚMERO DE CUADRO Y CARRETE REFERENCIADO ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS PRESENTADOS EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. SI USTED ENCUENTRA CUALESQUIER ERRORES O TIENE PREGUNTAS QUE SE RELACIONEN CON ESTE AVISO, PUEDE CONTACTAR AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTE AVISO EN 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE PETICIÓN PARA CORRECCIÓN A: OFICINA DE MARCAS

Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS, PARADA DE CORREO: DEPARTAMENTO DE SERVICIOS DE CESIÓN, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE INSCRIPCIÓN: 01/22/2010 CARRETE/CUADRO: 023838/0510
NÚMERO DE PAGINAS: 11
RESUMEN: CESIÓN DE INTERÉS DEL CEDENTE (VER DOCUMENTOS PARA DETALLES).
NÚMERO DE EXPEDIENTE: 10624-236-888

CEDENTE
HARRIS, ROY L. FECHA DOC: 01/19/2010
CEDENTE
SAPIENZA, JOHN FECHA DOC: 01/20/2010
CEDENTE
SHEVLIN, GRAZIELLA FECHA DOC: 01/19/2010
CEDENTE
PAPA, PATRICK FECHA DOC: 01/19/2010
CEDENTE
LEE, BRADNEN GINGSEE FECHA DOC: 01/19/2010
CEDENTE
PACKARD, GARRICK FECHA DOC: 01/19/2010
CEDENTE
ZHAO, JINGJING FECHA DOC: 01/20/2010
CEDENTE
PARNES, JASON FECHA DOC: 01/19/2010
CEDENTE
MORTENSEN, DEBORAH FECHA DOC: 01/19/2010
CEDENTE
CHOUDHURY, ANUSUYA FECHA DOC: 01/06/2010
CEDENTE

GAMBOA, JUAN ANTONIO FECHA DOC: 01/06/2010
CEDENTE

BEAUCHAMPS, MARIE GEORGES FECHA DOC: 01/06/2010
CEDENTE

KREILEIN, MATTEHEW MICHAEL FECHA DOC: 01/06/2010
CEDENTE

KOTHARE, MOHIT ATUL FECHA DOC: 01/06/2010
CEDENTE

ZOU, NANFEI FECHA DOC: 01/07/2010
CEDENTE

PYE PHILIP FECHA DOC: 01/06/2010
CEDENTE

LEONG, WILLIAM WEI-HWA FECHA DOC: 01/06/2010
CEDENTE

ELSNER, JAN FECHA DOC: 01/20/2010
CEDENTE

FRANK, ANTHONY JOSEPH FECHA DOC: 01/06/2010
CESIONARIO:

SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC
4550 TOWNE CENTRE COURT
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

NÚMERO DE SERIE: 61254917 FECHA DE PRESENTACIÓN: 10/26/2009
NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE PUBLICACIÓN:
TÍTULO: MÉTODOS DE SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS DE HETEROARILO

ALLYSON PURNELL, EXAMINADOR
DEPARTAMENTO DE SERVICIOS DE CESIÓN
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

SOLICITUD PROVISIONAL CONJUNTA

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS **ROY L. HARRIS**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 1075 Chalcedony St. Apt. A, San Diego, California 92109; **JOHN SAPIENZA**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 1654 Ridge Rock Court, Chula Vista, California 91913; **GRAZIELLA SHEVLIN,** una ciudadana de los Estados Unidos de América, con domicilio en 13508, Bidwell Court, San Diego, California 92129; **PATRICK PAPA**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 5320 Forecastle Ct., Carlsband, California 92008; **BRANDEN GINGSEE LEE**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 11363 Stable Glen Pl., San Diego California, 92130; **GARRICK PACKARD**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 4485 Vision Drive #6. San Diego, CA 92121; **JINGJING ZHAO**, una ciudadana de China, con domicilio en 8323 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129; **JASON PARNES**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 10839 Vereda Sol Del Dios, San Diego, California 92130; **DEBORAH MORTENSEN**, una ciudadana de los Estados Unidos de América, con domicilio en 4302 Lodi Court, San Diego, California 92117; **ANUSUYA CHOUDHURY**, un ciudadano de India, con domicilio en 131 Edwards Dr., Churchville, Pennsylvania 18966; **JUAN ANTONIO GAMBOA**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 400 East 14th Street. #5F, Nueva York, NY 10009; **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, una ciudadana de los Estados Unidos de América, con domicilio en 8 Red Maple Lane, Flanders, New Jersey 07836; **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 14307 Crystal Ridge Dr., Watchung**,** New Jersey 07069; **MOHIT ATUL KOTHARE**, un ciudadano de la India, con domicilio en 46 Reinhart Way, Brigewater NJ 08807; **NANFEI ZOU**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 214 Holly Street, Apt. A. Cranford, New Jersey 07016; **PHILIP PYE**, un ciudadano del Reino Unido, con domicilio en 2691 Deer Path, Scotch Plains, New Jersey 07076; **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, un ciudadano de

los Estados Unidos de América, con domicilio en 342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090; **JAN ELSNER**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 7564 Charmant Dr., #1828, San Diego, California 92122; y **ANTHONY JOSEPH FRANK**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 139 Clover Hollow Road, Easton, Pennsylvania 18045; CEDENTES, son los inventores de la invención en **MÉTODOS DE SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS DE HETEROARILO CON LOS MISMOS**
para la cual se ha legalizado una solicitud de Patente de los Estados Unidos

☒ que es identificada por el expediente Jones Day No. 10624-236-888
☒ que se presentó el 26 de octubre, 2009, Solicitud No. 61/254,917
y

CONSIDERANDO QUE, SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC, el CESIONARIO, tiene domicilio comercial en 4550 Towne Centre Court, San Diego, California 92121, el CESIONARIO, está deseoso de obtener nuestro derecho completo, título e interés en, para y bajo la dicha invención y la dicha solicitud:

AHORA POR LO TANTO, en contraprestación de la suma de Un Dólar (USD$1.00) pagado a nosotros y a título oneroso, cuya recepción se reconoce por este medio, nosotros, dichos CEDENTES, hemos vendido, cedido, transferido y enajenado, y por la presente vendemos, cedemos, transferimos y enajenamos a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, nuestro derecho completo, título e interés en, para y bajo dicha invención, y dicha solicitud provisional de los Estados Unidos y todas las solicitudes que reivindican la prioridad de esta de conformidad con la 35 U.S.C. § 119(e) y divisiones, renovaciones, y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que se puedan otorgar de esta y todas las reemisiones y extensiones de la misma; y todas las solicitudes para la protección de la propiedad industrial, que incluyen sin limitación, todas las solicitudes de patente, modelos de utilidad, y diseños que en lo sucesivo se puedan presentar para dicha invención en cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, junto con el derecho a presentar dichas solicitudes

y el derecho a reclamar para las mismas los derechos de prioridad derivados de dicha solicitud de los Estados Unidos de conformidad con la Ley de Patentes de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o las leyes nacionales del país en el que se presente cualquier dicha solicitud, cuando sea aplicable; y todas las formas de protección de la propiedad industrial, que incluyen sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados y diseños de inventor, que se puedan otorgar para dicha invención en cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y reemisiones de la misma;

Y POR LA PRESENTE autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y cualquier otro Funcionario de cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, cuyo deber es emitir patentes u otra evidencia o formas de protección de la propiedad industrial sobre las solicitudes mencionadas anteriormente, emitir las mismas a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de acuerdo con los términos de este instrumento.

Y POR LA PRESENTE convenimos y acordamos que tenemos el derecho completo para transferir el interés total aquí cedido, y que no hemos legalizado, y no legalizaremos, ningún acuerdo en conflicto con este.

Y POR LA PRESENTE convenimos y acordamos adicionalmente que comunicaremos a dicho CESONARIO, sus sucesores, representantes legales, y cesionarios, cualesquier hechos conocidos por nosotros con respecto a dicha invención, y testificaremos en cualquier procedimiento legal, firmaremos todos los documentos, legalizaremos todas las solicitudes divisionales, de continuación, reemisión y extranjeras, realizaremos todos los juramentos legales, y haremos todo lo posible para ayudar a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

EN FE DE LO CUAL, hemos colocado nuestras firmas y sellos el día y año colocado al frente de nuestras respectivas firmas.

Fecha 1/19, 2010 Aparece firma L.S.
ROY L. HARRIS

Fecha 1/20, 2010 Aparece firma L.S.
JOHN SAPIENZA

Fecha 1/19, 2010 Aparece firma L.S.
GRAZIELLA SHEVLIN

Fecha 1/19, 2010 Aparece firma L.S.
PATRICK PAPA

Fecha 1/19, 2010 Aparece firma L.S.
BRANDEN GINGSEE LEE

Fecha 1/19, 2010 Aparece firma L.S.
GARRICK PACKARD

Fecha 01/20, 2010 Aparece firma L.S.
JINGJING ZHAO

Fecha 1/19, 2010 Aparece firma L.S.
JASON PARNES

Fecha 1/19, 2010 Aparece firma L.S.
DEBORAH MORTESEN

Fecha _____, 2010 _____ L.S.
ANUSUYA CHOUDHURY

Fecha _____, 2010 _____ L.S.
JUAN ANTONIO GAMBOA

Fecha _____, 2010 _____ L.S.
MARIE GEORGES BEAUCHAMPS

Fecha _____, 2010 _____ L.S.
MATTHEW MICHAEL KREILEIN

Fecha _____, 2010 _____ L.S.

MOHIT ATUL KOTHARE

Fecha _____, 2010 _____ L.S.

NANFEI ZOU

Fecha _____, 2010 _____ L.S.

PHILIP PYE

Fecha _____, 2010 _____ L.S.

WILLIAM WEI-HWA LEONG

Fecha 1/20, 2010 Aparece firma L.S.

JAN ELSNER

Fecha _____, 2010 _____ L.S.

ANTHONY JOSEPH FRANK

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *19 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **ROY L. HARRIS**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *20 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **JHON SAPIENZA**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *19 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **GRAZIELLA SHEVLIN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *19 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **PATRICK PAPA**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *19 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **BRANDEN GINGSEE LEE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *19 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **GARRICK PACKARD**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *20 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **JINGJING ZHAO**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *19 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **JASON PARNES**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Aparece firma

Estado de *CALIFORNIA*)

)SS.:

Condado de *SAN DIEGO*)

El *19 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **DEBORAH MORTENSEN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que ella legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

Estado de)

)SS.:

Condado de)

El 2010, ante mí, , Notario Público, compareció **ANUSUYA CHOUDHURY**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2010, ante mí, _____, Notario Público, compareció **JUAN ANTONIO GAMBOA**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2010, ante mí, _____, Notario Público, compareció **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2010, ante mí, _____, Notario Público, compareció **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2010, ante mí, _____, Notario Público, compareció **MOHIT ATUL KOTHARE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2010, ante mí, _____, Notario Público, compareció **NANFEI ZOU**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2010, ante mí, _____, Notario Público, compareció **PHILIP PYE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El 2010, ante mí, _____, Notario Público, compareció **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Estado de *CALIFORNIA*)
)SS.:
Condado de *SAN DIEGO*)

El *20 de enero, 2010*, ante mí, *SHOLITA PACKER*, Notario Público, compareció **JAN ELSNER**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él legalizó el mismo en su calidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

SHOLITA PACKER
Comisión # 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión, Expira 7 de febrero, 2013

_____
Aparece firma

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El _____ 2010, ante mí, _____, Notario Público, compareció **ANTHONY JOSEPH FRANK**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

_____

Fecha _____, 2010	_____ L.S.
	GRAZIELLA SHEVLIN
Fecha _____, 2010	_____ L.S.
	PATRICK PAPA
Fecha _____, 2010	_____ L.S.
	BRANDEN GINGSEE LEE
Fecha _____, 2010	_____ L.S.
	GARRICK PACKARD
Fecha _____, 2010	_____ L.S.
	JINGJING ZHAO
Fecha _____, 2010	_____ L.S.
	JASON PARNES
Fecha _____, 2010	_____ L.S.
	DEBORAH MORTESEN
Fecha 6 de enero, 2010, 2010	Aparece firma L.S.
	ANUSUYA CHOUDHURY
Fecha 6 de enero, 2010	Aparece firma L.S.
	JUAN ANTONIO GAMBOA
Fecha 1/6/10, 2010	Aparece firma L.S.
	MARIE GEORGES BEAUCHAMPS
Fecha 1/6/10, 2010	Aparece firma L.S.
	MATTHEW MICHAEL KREILEIN
Fecha 1/6/10, 2010	Aparece firma L.S.
	MOHIT ATUL KOTHARE
Fecha 07 de enero, 2010	Aparece firma L.S.
	NANFEI ZOU
Fecha 06 de enero, 2010	Aparece firma L.S.
	PHILIP PYE
Fecha 06 de enero, 2010	Aparece firma L.S.
	WILLIAM WEI-HWA LEONG
Fecha _____, 2010	_____ L.S.
	JAN ELSNER
Fecha 1/6/2010, 2010	Aparece firma L.S.
	ANTHONY JOSEPH FRANK

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El 2010, ante mí, , Notario Público, compareció **DEBORAH MORTENSEN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

Estado de *New Jersey*)
)SS.:
Condado de *Union*)

El *6 de enero* 2010, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **ANUSUYA CHOUDHURY**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2010

Aparece firma

Estado de *New Jersey*)

)SS.:

Condado de *Union*)

El *6 de enero* 2010, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **JUAN ANTONIO GAMBOA**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2010

Estado de *New Jersey*)

)SS.:

Condado de *Union*)

El *6 de enero* 2010, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **MARIE GEORGES BEAUCHAMPS**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2010

Estado de *New Jersey*)

)SS.:

Condado de *Union*)

El *6 de enero* 2010, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **MATTHEW MICHAEL KREILEIN**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2010

Estado de *New Jersey*)

)SS.:

Condado de *Union*)

El *6 de enero* 2010, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **MOHIT ATUL KOTHARE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2010

Estado de)
)SS.:
Condado de)

El *07 de enero* 2010, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **NANFEI ZOU**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2010

Estado de *New Jersey*)
)SS.:
Condado de *Union*)

El *6 de enero* 2010, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **PHILIP PYE**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Aparece firma

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2010

Estado de *New Jersey*)

)SS.:

Condado de *Union*)

El *6 de enero* 2010, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **WILLIAM WEI-HWA LEONG**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2010

Aparece firma

Estado de)

)SS.:

Condado de)

El 2010, ante mí, , Notario Público, compareció **JAN ELSNER**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

Estado de *New Jersey*)

)SS.:

Condado de *Union*)

El *6 de enero* 2010, ante mí, *Maureen Manson*, Notario Público, compareció **ANTHONY JOSEPH FRANK**, quien probó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo nombre(s) se suscribe dentro del instrumento y reconoció que él/ella/ellos legalizó(aron) el mismo en su calidad(es) autorizada, y que mediante su firma en el instrumento, la persona(s) o la entidad a nombre de la cual la persona(s) actúa, legaliza el instrumento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO de conformidad con las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y exacto.

EN FE DE LO CUAL coloco mi firma y sello oficial.

MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión, Expira 16 de septiembre, 2010

Aparece firma