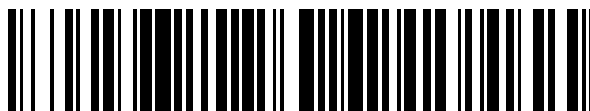


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 913**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07734459 .6**
96 Fecha de presentación: **30.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2018383**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **Derivados de triazolopirazina utiles como agentes anticancerosos**

30 Prioridad:
11.05.2006 US 799966 P
06.03.2007 US 893231 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.03.2012

73 Titular/es:
**PFIZER PRODUCTS INC.
EASTERN POINT ROAD
GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:
**CHENG, Hengmiao;
CUI, Jingrong Jean;
HOFFMAN, Jacqui Elizabeth;
JIA, Lei;
JOHNSON, Mary Catherine;
KANIA, Robert, Steven;
LE, Phuong Thi Quy;
NAMBU, Mitchell, David;
PAIRISH, Mason, Alan;
SHEN, Hong y
TRAN-DUBE, Michelle, Bich**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 376 913 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazolopirazina útiles como agentes anticancerosos.

Introducción

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazolopirazina que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cánceres en mamíferos. La presente solicitud también divulga un procedimiento de uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes de la invención

10 El receptor del factor de crecimiento de hepatocito (HGF) (c-Met o HGFR) receptor tirosina quinasa (RTK) ha demostrado en muchos cánceres humanos estar implicado en la oncogénesis, progresión del tumor con mejor motilidad celular e invasión, así como también en metástasis (véase, por ejemplo, Ma, P.C., Maulik, G. Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). *Cancer Metastasis Rev*, 22 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R. (2002b). *Cytokine Growth Factor Rev*, 13, 41-59). El c-Met (HGFR) se puede activar por sobreexpresión o mutaciones en diversos cánceres humanos incluyendo cáncer de células pequeñas del pulmón (SCLC) (Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). *Cancer Res*, 63, 6272-6281).

20 c-Met es un receptor tirosina quinasa que es codificado por el protooncogén Met y transduce los efectos biológicos del factor de crecimiento de hepatocito (HGF), que se denomina también como factor de dispersión (SF). Jiang y col., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29: 209-248 (1999). c-Met y HGF se expresan en numerosos tejidos, si bien su expresión está confinada normalmente de forma predominante en células de origen epitelial y mesenquimal, respectivamente. c-Met y HGF son requeridos para el desarrollo normal del mamífero y han demostrado ser importantes en la migración celular, proliferación y supervivencia celular, diferenciación morfogénica, y organización de estructuras tubulares de 3 dimensiones (por ejemplo, células tubulares renales, formación de glándula, etc.). Además de sus efectos en células epiteliales, se ha descrito que HGF/SF es un factor angiogénico, y la señalización de c-Met en células del endotelio puede inducir muchas de las respuestas celulares necesarias para angiogénesis (proliferación, motilidad, invasión).

25 Se ha demostrado que el receptor c-Met es expresado en un número de cánceres humanos. Se ha mostrado también que c-Met y su ligando, HGF, son co-expresados en cantidades elevadas en una variedad de cánceres humanos (de forma particular sarcomas). Sin embargo, debido a que el receptor y ligando se expresan normalmente por diferentes tipos de célula, la señalización de c-Met es regulada más habitualmente por interacciones tumor-estroma (tumor-huésped). Además, se han observado la amplificación, mutación y redistribución del gen de c-Met en un subconjunto de cánceres humanos. Familias con mutaciones de línea germinal que activan la quinasa c-Met son proclives a tumores de riñón múltiples así como también a tumores en otros tejidos. Numerosos estudios han correlacionado la expresión de c-Met y/o HGF/SF con el estado de progresión de la enfermedad de diferentes tipos de cáncer (incluyendo cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel y hueso). Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de c-Met o HGF se correlaciona con prognosis pobre y resultado de enfermedad pobre en un número de cánceres humanos principales incluyendo pulmón, hígado, gástrico y mama. c-Met se ha implicado también directamente en cánceres sin un régimen de tratamiento exitoso tal como cáncer pancreático, glioma y carcinoma hepatocelular.

40 Se ha descubierto una familia de nuevos compuestos que muestran capacidad moduladora de c-Met y tienen un efecto de mejora frente a trastornos relacionados con actividad de c-Met anormal. c-Met es un objetivo atractivo desde una perspectiva clínica debido a que: 1) c-Met se ha implicado en el crecimiento y metástasis de la mayoría de tipos de cáncer; 2) crecimiento en el lugar secundario parece ser la etapa limitante de velocidad en metástasis; y 3) por el momento de diagnóstico, R es probable que la enfermedad ya se haya expandido.

45 Estas observaciones sugieren que los inhibidores de la quinasa c-Met serían un tratamiento efectivo para tumores primarios que son conducidos por c-Met, pero más importante, prevendrían el crecimiento de micrometástasis diseminadas en metástasis con peligro para la vida. Por tanto, la utilidad de un inhibidor de c-Met se extiende a terapia preventiva y adyuvante. Además se pueden tratar ciertos cánceres (por ejemplo, carcinoma celular renal papilar, algunos cánceres gástricos y de pulmón) que se cree que son conducidos por mutación /alteración genética de c-Met y dependen del c-Met en cuanto a crecimiento y supervivencia. Se espera que estos cánceres sean sensibles al tratamiento. Además, diversos cánceres humanos son la indicación objetivo primaria para antagonistas de c-Met. Estos cánceres incluyen cánceres principales tales como mama, pulmón, colorrectal, próstata; así como también cáncer pancreático, glioma, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cánceres de cabeza y cuello, melanoma, cáncer renal, leucemias, mieloma, y sarcomas. c-Met se ha visto implicado directamente en cánceres tales como

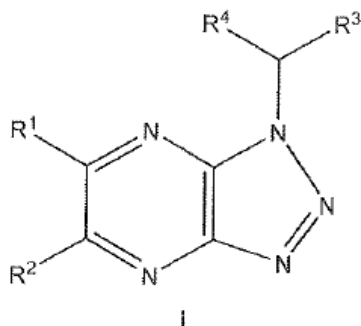
50
55

Se conocen ciertos inhibidores de c-Met, por ejemplo, las arilmetil triazolo- e imidazolo-pirazinas del documento WO2005/004607.

60 De acuerdo con lo anterior, inhibidores de c-Met (HGFR) y procedimientos de uso de tales inhibidores para el tratamiento de crecimiento celular anormal, tal como cáncer, representan una necesidad médica no cubierta sustancial en el tratamiento de estos y posiblemente otros cánceres.

Sumario de la invención

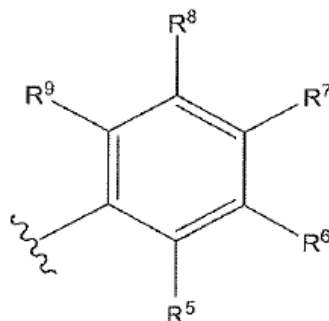
En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



en la que:

- 5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, Br, Cl, F, $-(CH_2)_nCH_3$, $-NR^{10}C(O)OR^{12}$, $-(CR^{12}R^{13})_nNR^{10}R^{11}$, $-O(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-N(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_3-C_8), $-CN$, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalícilo de 3 a 8 miembros, heteroalícilo de 3 a 8 miembros (heteroalícilo de 3 a 8 miembros), heterobicícilo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 en los que alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalícilo de 3 a 8 miembros, heterobicícilo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{11}$, $-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_n$ (heteroalícilo de 3 a 8 miembros), $-(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 7 miembros), $-(CH_2)_n$ (arilo C_6-C_{10}), alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 ;

R^3 es un resto de fórmula:



- 20 en la que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalícilo de 3 a 8 miembros, heterobicícilo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 en los que alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalícilo de 3 a 8 miembros, heterobicícilo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalícilo C_3-C_8 , heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 ;
- 30 con la condición de que uno de R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 se combinen para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C_4-C_8 saturado, cicloalquilo C_5-C_8 insaturado, heteroalícilo de 3 a 8 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros y arilo C_6-C_{10} , en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalícilo C_3-C_8 , heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H, $-(CH_2)_nOR^{12}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{12}$, $-CHR^{12}(CH_2)_nOR^{13}$, $-C(O)OR^{12}$, $-(CH_2)_nCHR^{12}OR^{13}$, $-C-(CH_3)_2(CH_2)_nOR^{12}$, $-CH_2CF_2H$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2NR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_nNR^{12}R^{13}$,

5 $(\text{CH}_2)_n\text{CHOR}^{12}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{NR}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}(\text{CH}_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 7 miembros), $-\text{NR}^{12}(\text{CH}_2)_n$ (heterociclo de 3 a 8 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (heterobiciclo de 8 a 10 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆, en los que dicho heteroarilo de 5 a 7 miembros, heterociclo de 3 a 8 miembros y heterobiciclo de 8 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{12}$, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, alqueno C₂-C₆, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros y alquino C₂-C₆; o cuando R¹⁰ y R¹¹ están unidos al mismo átomo, R¹⁰ y R¹¹ se combinan opcionalmente para formar un anillo heteroalicyclo de 3 a 8 miembros;

10 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, alqueno C₂-C₆, heteroarilo de 5 a 7 miembros y alquino C₂-C₆, en los que dicho heteroarilo de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆; o cuando R¹² y R¹³ están unidos al mismo átomo, R¹² y R¹³ se combinan opcionalmente para formar un anillo heteroalicyclo de 3 a 8 miembros;

R⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, F, alquilo C₁-C₆ y arilo; y

15 cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención contempla cada una de las siguientes realizaciones por separado o en relación con cualquier otra realización descrita en esta invención excepto cuando pueda tener lugar una inconsistencia en la descripción de la presente invención. Basado en la presente divulgación el especialista en la técnica apreciará fácilmente que pueden darse tales inconsistencias.

25 En otra realización, R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, Br, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, alquilo C₁-C₆, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), heterobiciclo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ y alqueno C₂-C₆, en los que alquilo C₁-C₆, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), heterobiciclo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ y alqueno C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 7 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (arilo C₆-C₁₀), alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆;

35 En otra realización, R¹ y R² se seleccionan independientemente de $-\text{OR}^{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, alquilo C₁-C₆, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), heterobiciclo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ y alqueno C₂-C₆, en los que alquilo C₁-C₆, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), heterobiciclo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ y alqueno C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 7 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (arilo C₆-C₁₀), alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆.

40 En otra realización, R¹ se selecciona de Br, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, alquilo C₁-C₆, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), heterobiciclo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ y alqueno C₂-C₆, en los que alquilo C₁-C₆, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), heterobiciclo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ y alqueno C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 7 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (arilo C₆-C₁₀), alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆.

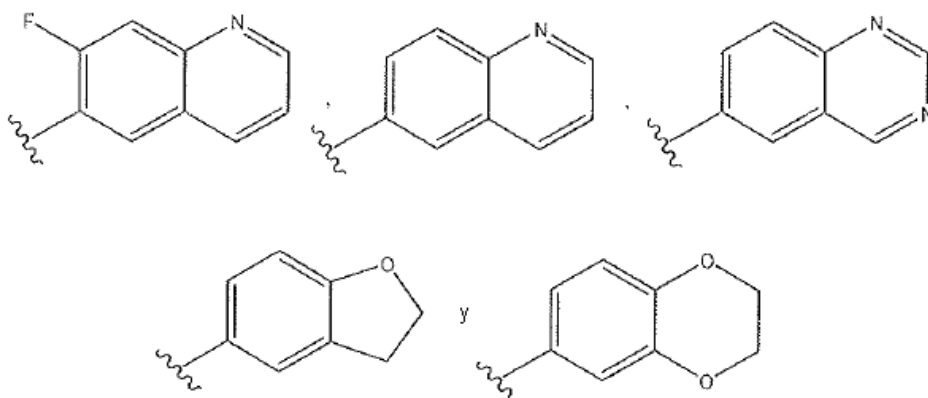
55 En otra realización, R¹ es un heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalicyclo de 3 a 8 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 7 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ (arilo C₆-C₁₀), alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆.

60 En otra realización, R⁷ y R⁸ se combinan para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C₄-C₈ saturado, cicloalquilo C₅-C₈ insaturado, heteroalicyclo de 3 a 8 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros y arilo C₆-C₁₀, en los

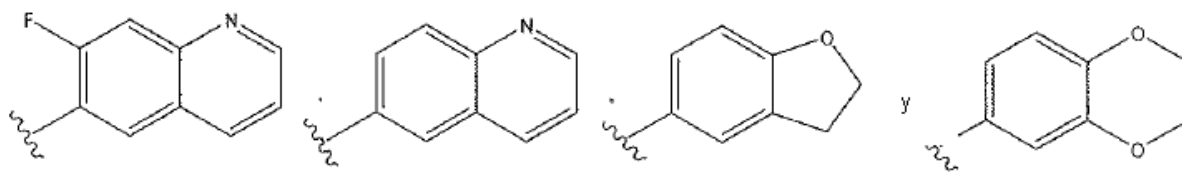
que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₃-C₈, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆.

- 5 En una realización más, R⁹ es H. En una realización más, al menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno. En otra realización, R² es H. En otra realización, R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆. En otra realización R⁴ es metilo. En otra realización R⁵ y R⁶ son H.

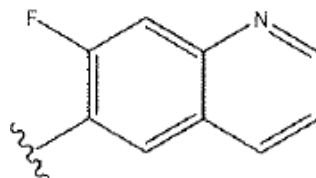
En otra realización, R³ se selecciona de



- 10 En otra realización, R³ se selecciona de

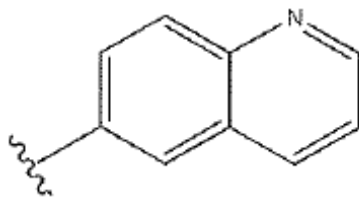


En otra realización, R³ es

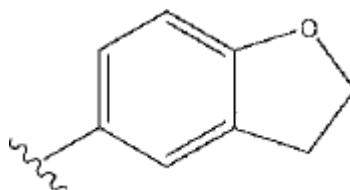


En otra realización, R³ es

- 15



En otra realización, R³ es



- 20

En otra realización la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de 6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida, N-(2-aminoetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida, N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida, 6-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida, 6-((6-(3-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, 6-((6-(4-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, 6-((6-(1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, (R)-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina, (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanol, (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanamina, 6-[6-(1-etoxi-vinil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina, 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol, 6-[6-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina y 6-[6-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de ácido [4-(3-quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-acético, 6-[(S)-1-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolina, 6-[(R)-1-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolina, 6-[1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]-etil]-quinolina, 6-[(S)-1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]-etil]-quinolina, 6-[(R)-1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]-etil]-quinolina, 2-[4-[3-(1-quinolin-6-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol, 2-[4-[3-((S)-1-quinolin-6-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol, 2-[4-[3-((R)-1-quinolin-6-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol, 2-[4-[3-((S)-1-quinolin-6-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol, y 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il-metil]-quinazolina.

En una realización más, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de cualquiera de los 10 compuestos ejemplificados en las tablas 3, 4 y 5.

En una realización más, la presente invención se refiere a un compuesto cualquiera de los compuestos ejemplificados en las tablas 3, 4 y 5.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de la base libre de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. En una realización particular, la forma cristalina de la base libre de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol es anhidra. En otra realización, la forma cristalina de la base libre de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol es un hidrato.

En un aspecto más la forma cristalina es una forma polimorfa 1 de la base libre de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. En un aspecto más, la forma cristalina de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en ángulo de difracción (2θ) de $5,8 \pm 0,1$. En un aspecto más, la forma cristalina de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $5,8 \pm 0,1$ y $15,5 \pm 0,1$. En un aspecto más, la forma cristalina de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$ y $16,2 \pm 0,1$. En un aspecto más, la forma cristalina de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$ y $16,2 \pm 0,1$. En un aspecto más la forma cristalina de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $11,6 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$ y $16,2 \pm 0,1$. En un aspecto más la forma cristalina de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $11,6 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $16,2 \pm 0,1$, y $23,4 \pm 0,1$. En un aspecto más la forma cristalina de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $11,6 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $16,2 \pm 0,1$, $23,4 \pm 0,1$ y $27,6 \pm 0,1$.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. En una realización particular, la forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol es anhidra. En otra realización, la forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol es un hidrato.

En un aspecto más la forma cristalina es una forma polimorfa 1 de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. En un aspecto más, la forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a ángulo de difracción (2θ) de $18,3 \pm 0,1$. En un aspecto más, la forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $18,3 \pm 0,1$ y $19,3 \pm 0,1$. En un aspecto más, la forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$ y $19,3 \pm 0,1$. En un aspecto más, la forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en

polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$ y $19,3 \pm 0,1$. En un aspecto más la forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$ y $23,1 \pm 0,1$. En un aspecto más la forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$ y $23,1 \pm 0,1$ y $24,9 \pm 0,1$. En un aspecto más la forma cristalina de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirazol-1-il]-etanol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $17,7 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$, $23,1 \pm 0,1$ y $24,9 \pm 0,1$.

En un aspecto más, la invención se refiere a composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto más, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con c-Met en un mamífero.

En un aspecto más, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de medicamento para el tratamiento de cáncer en un mamífero.

En un aspecto más, la invención se refiere al uso, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer pancreático, glioma, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, melanoma, cáncer renal, leucemia, mieloma y sarcoma.

También se divulga un procedimiento de tratamiento de un mamífero que presenta un trastorno relacionado con c-Met, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento de tratamiento de un mamífero que presenta cáncer, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento de tratamiento de cáncer donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer pancreático, glioma, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, melanoma, cáncer renal, leucemia, mieloma y sarcoma. En una realización más el mamífero es un ser humano. En una realización más el mamífero es un canino.

Definiciones

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades del compuesto padre. Tales sales incluyen:

sal de adición de ácido que se obtiene por reacción de la base libre del compuesto padre con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido (D) o (L) málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bencenosulfónico (besilato), ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido isoleucínico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido místico, ácido pantoico, ácido pantoténico, ácido succínico, ácido tartárico o ácido malónico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico o ácido (L)-málico; o

sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto padre es reemplazado por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” o “excipiente” se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes.

Una “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en esta invención, o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológicamente aceptables. La finalidad de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

Tal como se usa en esta invención, un “vehículo fisiológicamente aceptable” se refiere a un vehículo o diluyente que no provoca irritación significativa a un organismo y no elimina la actividad biológica y propiedades del compuesto administrado.

El término “procedimiento” se refiere a formas, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea dada

incluyendo, pero sin limitarse a aquellas formas, medios, técnicas y procedimientos bien conocidos por, o fácilmente desarrollados a partir de formas, medios, técnicas y procedimientos conocidos, por parte de facultativos de las técnicas química, farmacéutica, biológica, bioquímica y médica.

5 Tal como se usa en esta invención, el término “modulación” o “modular” se refiere a la alteración de la actividad catalítica de c-Met. En particular, modular se refiere a la activación de la actividad catalítica de c-Met, preferiblemente la activación o inhibición de la actividad catalítica de c-Met, en función de la concentración del compuesto o sal a que se expone c-Met o, más preferiblemente, la inhibición de la actividad catalítica de c-Met.

10 El término “poner en contacto” tal como se usa en esta invención se refiere a juntar un compuesto de esta invención y c-Met de forma que el compuesto puede afectar la actividad catalítica de c-Met, bien directamente, es decir, interactuando con c-Met propiamente, o indirectamente, es decir, interactuando con otra molécula de la que dependa la actividad catalítica de c-Met. Tal “puesta en contacto” se puede llevar a cabo in vitro, es decir, en un tubo de ensayo, una placa petri o similar. En un tubo de ensayo, poner en contacto puede implicar sólo un compuesto y c-Met o puede implicar células completas. Las células se pueden mantener o cultivar en placas de cultivo celular y
15 poner en contacto con un compuesto en ese ambiente. En este contexto, se puede determinar la capacidad de un compuesto determinado de afectar un trastorno relacionado con c-Met, es decir, la CI_{50} del compuesto, definido más adelante, antes de intentar el uso de los compuestos in vivo con organismos vivos más complejos. Para células fuera del organismo, existen múltiples procedimientos, y son bien conocidos por los especialistas en la técnica, para poner en contacto c-Met con los compuestos incluyendo, pero sin limitarse a estos, microinyección directa en célula y numerosas técnicas por vehículo de transmembrana.

20 “In vitro” se refiere a procedimientos llevados a cabo en un ambiente artificial tal como, por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o medio de cultivo. El especialista en la técnica entenderá que, por ejemplo, c-Met aislado se puede poner en contacto con un modulador en un ambiente in vitro. De forma alternativa, se puede poner en contacto una célula aislada con un modulador en un ambiente in vitro.

25 Tal como se usa en esta invención, “in vivo” se refiere a procedimientos llevados a cabo dentro de un organismo vivo tal como, sin limitación, un ratón, rata, conejo, ungulado, bovino, equino, porcino, canino, felino, primate o humano.

30 Tal como se usa en esta invención, “trastorno relacionado con c-Met”, se refiere a una afección caracterizada por una inapropiada, en concreto, subactividad o, más comúnmente, sobre-actividad de la actividad catalítica de c-Met. Un “trastorno relacionado con c-Met” también se refiere a una afección en la que puede haber una mutación en el gen que produce c-Met, que, a su vez, produce un c-Met que tiene una actividad catalítica de c-Met mayor o reducida.

35 La actividad catalítica inapropiada puede surgir como consecuencia bien de: (1) expresión de c-Met en células que normalmente no expresan c-Met, (2) mayor expresión de c-Met que conduce a proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseados, o, (3) expresión de c-Met reducida que conduce a reducciones en proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseadas. Sobreactividad de un c-Met se refiere bien a la amplificación del gen que codifica un c-Met o bien a producción de un nivel de actividad de c-Met que se puede correlacionar con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, cuando el nivel de c-Met aumenta, la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno celular aumenta). Sub-actividad es, por supuesto, a la inversa, en ella la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno celular aumenta cuando el nivel de actividad de c-Met disminuye.

40 Tal como se usa en esta invención, los términos “tratar”, “en tratamiento” y “tratamiento” se refieren a un procedimiento de alivio o eliminación de un trastorno celular mediado por c-Met y/o sus síntomas acompañantes. En lo que respecta particularmente a cáncer, estos términos simplemente significan que la esperanza de vida de un individuo aquejado de cáncer se verá aumentada o que uno o más de los síntomas de la enfermedad se verán reducidos.

45 El término “organismo” se refiere a cualquier entidad viva comprendida por al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan simple como, por ejemplo, una única célula eucariótica o tan complejo como un mamífero. En un aspecto preferido, el organismo es un mamífero. En un aspecto particularmente preferido, el mamífero es un humano.

50 La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” tal como se usa en esta invención, se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que mitigará en alguna extensión uno o más de los síntomas del trastorno que se trata. En referencia al tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (esto es, ralentizar en alguna extensión, preferiblemente detener) la metástasis tumoral, (3) inhibir en alguna extensión (esto es, ralentizar en alguna extensión, preferiblemente detener) el crecimiento tumoral, y/o (4) aliviar en alguna extensión (o, preferiblemente, eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer.
55

60 Por “controlar” se entiende observar o detectar el efecto de poner en contacto un compuesto con una célula que expresa un c-Met. El efecto observado o detectado puede ser un cambio en el fenotipo celular, en la actividad catalítica de c-Met o un cambio en la interacción de c-Met con una pareja de unión natural. Son bien conocidas en la técnica las técnicas para observar o detectar tales efectos. Por ejemplo, la actividad catalítica de c-Met se puede observar mediante determinación de la tasa o cantidad de fosforilación de una molécula diana.

“Fenotipo de célula” se refiere a la apariencia exterior de una célula o tejido o la función biológica de la célula o

tejido. Ejemplos, sin limitación, de un fenotipo celular son tamaño celular, crecimiento celular, proliferación celular, diferenciación celular, supervivencia celular, apoptosis, y captación de nutrientes y uso. Tales características fenotípicas son medibles por técnicas bien conocidas en la técnica.

5 Una "pareja de unión natural" se refiere a un polipéptido que se une a un c-Met en una célula. Las parejas de unión naturales pueden jugar un papel en la propagación de una señal en un proceso de transducción de señal mediado por c-Met. Un cambio en la interacción de la pareja de unión natural con c-Met puede manifestarse de por sí como una concentración mayor o reducida del complejo c-Met/pareja de unión natural y, en consecuencia, en un cambio observable en la capacidad de c-Met para mediar la transducción de señal.

10 Tal como se usa en esta invención, "administrar" o "administración" se refiere a la liberación de un compuesto o sal de la presente invención o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto o sal de esta invención en un organismo con la finalidad de prevención o tratamiento de un trastorno relacionado con c-Met.

Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de forma intercambiable en esta solicitud.

15 "Crecimiento celular anormal", tal como se usa en esta invención, se refiere a crecimiento celular que es independiente de los mecanismos regulatorios normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto), incluyendo el crecimiento anormal de células normales y el crecimiento de células anormales. Esto incluye, pero sin limitarse a esto, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores), tanto benignas como malignas, que expresan un oncogén Ras activado; (2) células tumorales, tanto benignas como malignas, en las que la proteína Ras es activada como consecuencia de mutación oncogénica en otro gen; (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas, en las que tiene lugar la activación de Ras aberrante. Ejemplos de tales enfermedades proliferativas benignas son psoriasis, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (HPV) y restenosis. 20 "Crecimiento celular anormal" también se refiere a e incluye el crecimiento anormal de células, tanto benignas como malignas, resultante de la actividad del enzima transferasa de proteína farnesilo.

25 "Alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado incluyendo de cadena lineal o cadena ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que se establezca en esta invención un intervalo numérico; por ejemplo, "1 a 20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferiblemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

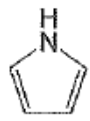
30 "Alqueno" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, incluyendo de cadena lineal, cadena ramificada o grupos cíclicos que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono. Preferiblemente, el grupo alqueno tiene de 2 a 20 átomos de carbono (siempre que se establezca en esta invención un intervalo numérico; por ejemplo, "2 a 20", significa que el grupo, en este caso el grupo alqueno, puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferiblemente, es un alqueno de tamaño medio que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, es un alqueno inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos, sin limitación, de grupos alqueno incluyen 1-propeno, 1- y 2-butenos etc. 35

40 "Alquino" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, incluyendo de cadena lineal, cadena ramificada o grupos cíclicos que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono. Preferiblemente, el grupo alquino tiene de 2 a 20 átomos de carbono (siempre que se establezca en esta invención un intervalo numérico; por ejemplo, "2 a 20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquino, puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferiblemente, es un alquino de tamaño medio que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, es un alquino inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos, sin limitación, de grupos alquino incluyen 1-propino, 1- y 2-butino etc. 45

50 Un grupo "cicloalquilo" o un grupo "alicíclico" se refiere a un grupo anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes) todo carbonos en el que uno o más de los anillos no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el(los) anillo(s). Ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, adamantano, ciclohexadieno, cicloheptano y cicloheptatrieno.

Un grupo "arilo" se refiere a grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) todo carbonos que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, el grupo arilo tiene de 6 a 12 átomos de carbono en el(los) anillo(s). Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno.

55 Tal como se usa en esta invención, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico que tiene en el anillo uno o más átomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre con la condición de que los grupos heteroarilo que contienen disposiciones de heteroátomos muy inestables, tal como O-O, O-O-O y similares, no se contemplan en la presente invención. Un especialista en la técnica reconocerá grupos inestables que no están contemplados por la invención. Además, el grupo heteroarilo tiene un sistema de electrones pi conjugado completamente. Preferiblemente, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 7 átomos de anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen, pero sin limitarse a estos: 60



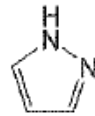
Pirrol
(Pirrolilo)



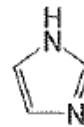
Furano
(Furanilo)



Tiofeno
(Tiofenilo)



Pirazol
(Pirazolilo)



Imidazol
(Imidazolilo)



Isotiazol
(Isoxazolilo)



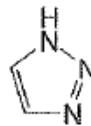
Oxazol
(Oxazolilo)



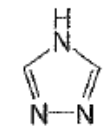
Isetiazol
(Isotiazolilo)



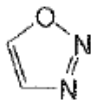
Tiazolilo
(Tiazolilo)



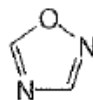
1,2,3-Triazol
(1,2,3-Triazolilo)



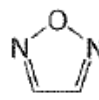
1,3,4-Triazol
(1,3,4-Triazolilo)



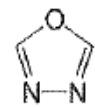
1-Oxa-2,3-diazol
(1-Oxa-2,3-diazolilo)



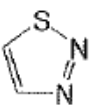
1-Oxa-2,4-diazol
(1-Oxa-2,4-diazolilo)



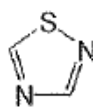
1-Oxa-2,5-diazol
(1-Oxa-2,5-diazolilo)



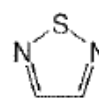
1-Oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolilo)



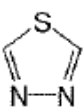
1-Tia-2,3-diazol
(1-Tia-2,3-diazolilo)



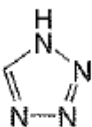
1-Tia-2,4-diazol
(1-Tia-2,4-diazolilo)



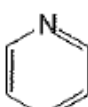
1-Tia-2,5-diazol
(1-Tia-2,5-diazolilo)



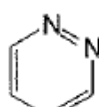
1-Tia-3,4-diazol
(1-Tia-3,4-diazolilo)



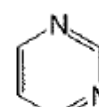
Tetrazol
(Tetrazolilo)



Piridina
(Piridinilo)



Piridazina
(Piridazinilo)



Pirimidina
(Pirimidinilo)

5 Un "anillo heteroalíclico" o grupo "heteroalíclico" o "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un grupo monocíclico que tiene en el anillo uno o más átomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos pueden estar saturados y también tener uno o más enlaces dobles (es decir, parcialmente insaturados). Sin embargo, los anillos no pueden tener un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, el anillo heteroalíclico contiene de 3 a 8 átomos de anillo. Ejemplos de grupos heteroalíclicos saturados adecuados incluyen, pero no se limitan a:



Oxirano
(Oxiranilo)



Tiarano
(Tiaranilo)



Aziridina
(Aziridinilo)



Oxetano
(Oxetanilo)



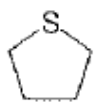
Tiatano
(Tiatanilo)



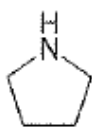
Azetidina
(Azetidinilo)



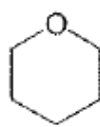
Tetrahidrofurano
(Tetrahidrofuranilo)



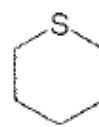
Tetrahidrotiofeno
(Tetrahidrotiofenilo)



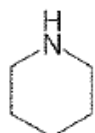
Pirrolidina
(Pirrolidinilo)



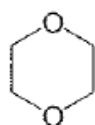
Tetrahidropirano
(Tetrahidropiranilo)



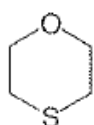
Tetrahidrotiopirano
(Tetrahidrotiopiranilo)



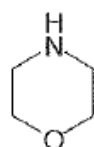
Piperidina
(Piperidinilo)



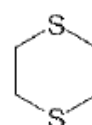
1,4-Dioxano
(1,4-Dioxanilo)



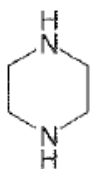
1,4-Oxatiano
(1,4-Oxatianilo)



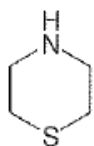
Morfolina
(Morfolinilo)



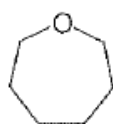
1,4-Ditiano
(1,4-Ditianilo)



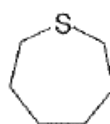
Piperazina
(Piperazinilo)



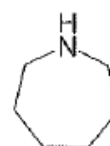
1,4-Azatiano
(1,4-Azatianilo)



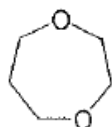
Oxepano
(Oxepanilo)



Tiepano
(Tiepanilo)



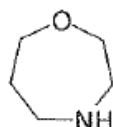
Azepano
(Azepanilo)



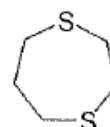
1,4-Dioxepano
(1,4-Dioxepanilo)



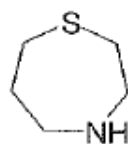
1,4-Oxatiepano
(1,4-Oxatiepanilo)



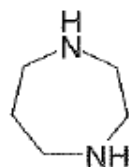
1,4-Oxaazepano
(1,4-Oxaazepanilo)



1,4-Ditiepano
(1,4-Ditiepanilo)

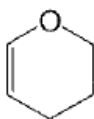


1,4-Tieazepano
(1,4-Tieazepanilo)

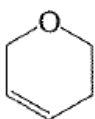


1,4-Diazepano
(1,4-Diazepanilo)

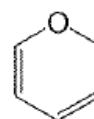
Ejemplos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados adecuados incluyen, pero sin limitarse a estos:



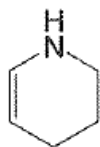
3,4-Dihidro-2H-pirano
(3,4-Dihidro-2H-piranilo)



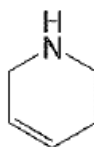
5,6-Dihidro-2H-pirano
(5,6-Dihidro-2H-piranilo)



2H-Pirano
(2H-Piranilo)



1,2,3,4-Tetrahidropiridina
(1,2,3,4-Tetrahidropiridinilo)

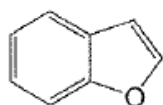


1,2,5,6-Tetrahidropiridina
(1,2,5,6-Tetrahidropiridinilo)

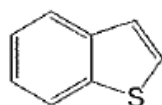
Los grupos anteriores, derivados de los compuestos enumerados anteriormente, puede estar unidos por C o unidos por N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C).

- 5 Un grupo "heteroalíclico de 3 a 8 miembros-(heteroalíclico de 3 a 8 miembros)" se refiere a un grupo que tiene dos grupos heteroalíclicos de 3 a 8 miembros unidos covalentemente uno a otro mediante un átomo de anillo único de cada uno. Los anillos heteroalíclicos de 3 a 8 miembros puede ser cualquier anillo heteroalíclico como se definió anteriormente.

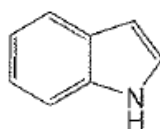
- 10 "Heterobicclico" o "heterobicciclo" se refiere a un grupo anillo condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado (es decir, heterobicclico aromático) o uno o más enlaces dobles que no generan un sistema de electrones pi completamente conjugado con la condición de que grupos heterobicclicos que contienen disposiciones de heteroátomo muy inestables, tales como O-O, O-O-O y similares, no estén contemplados en la presente invención. Un especialista en la técnica reconocerá grupos inestables que no están contemplados en la presente invención. Preferiblemente, el grupo heterobicclico contiene de 8 a 10 átomos de anillo. Ejemplos de grupos heterobicclicos aromáticos de anillo condensado adecuados incluyen, pero sin limitarse a estos:



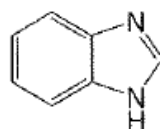
Benzofurano
(Benzofuranilo)



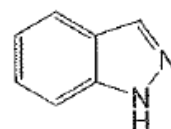
Benzotiofeno
(Benzotiofenilo)



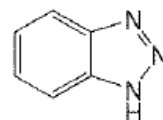
Indol
(Indolilo)



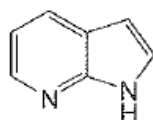
Benzimidazol
(Benzimidazolilo)



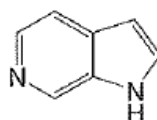
Indazol
(Indazolilo)



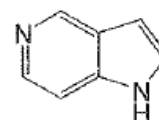
Benzotriazol
(Benzotriazolilo)



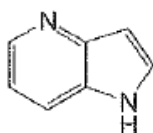
Pirrol[2,3-b]piridina
(Pirrol[2,3-b]piridinilo)



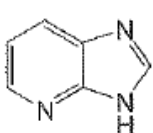
Pirrol[2,3-c]piridina
(Pirrol[2,3-c]piridinilo)



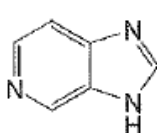
Pirrol[3,2-c]piridina
(Pirrol[3,2-c]piridinilo)



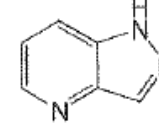
Pirrol[3,2-b]piridina
(Pirrol[3,2-b]piridinilo)



Imidazo[4,5-b]piridina
(Imidazo[4,5-b]piridinilo)

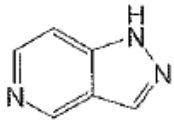


Imidazo[4,5-c]piridina
(Imidazo[4,5-c]piridinilo)

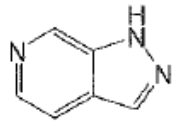


Pirazol[4,3-d]piridina
(Pirazol[4,3-d]piridinilo)

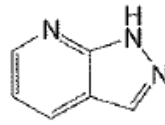
ES 2 376 913 T3



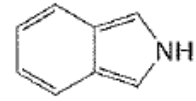
Pirazol[4,3-c]piridina
(Pirazol[4,3-c]piridinilo)



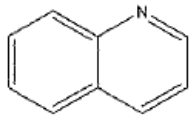
Pirazol[3,4-c]piridina
(Pirazol[3,4-c]piridinilo)



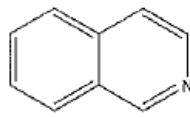
Pirazol[3,4-b]piridina
(Pirazol[3,4-b]piridinilo)



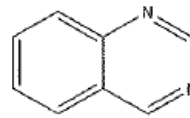
Isoindol
(Isoindolilo)



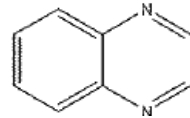
Quinolina
(Quinolínilo)



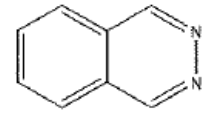
Isoquinolina
(Isoquinolínilo)



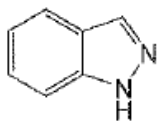
Quinazolina
(Quinazolínilo)



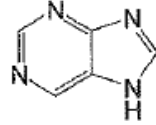
Quinoxalina
(Quinoxalínilo)



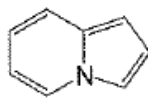
Ftalazina
(Ftalazínilo)



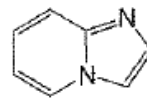
Indazol
(Indazolilo)



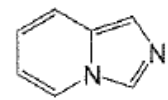
Purina
(Purinilo)



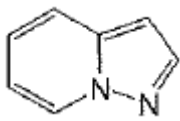
Indolizina
(Indolizínilo)



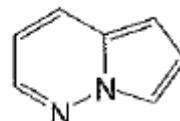
Imidazo[1,2-a]piridina
(Imidazo[1,2-a]piridinilo)



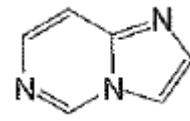
Imidazo[1,5-a]piridina
(Imidazo[1,5-a]piridinilo)



Pirazol[1,5-a]piridina
(Pirazol[1,5-a]piridinilo)

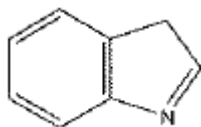


Pirrol[1,2-b]piridazina
(Pirrol[1,2-b]piridazinilo)

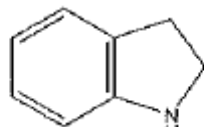


Imidazo[1,2-c]pirimidina
(Imidazo[1,2-c]pirimidinilo)

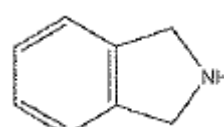
Ejemplos de grupos heterocíclicos de anillo condensado adecuados incluyen, pero sin limitarse a estos



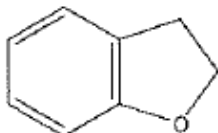
3H-Indol
(3H-Indolilo)



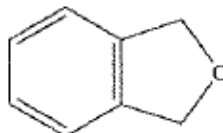
Indolina
(Indolilo)



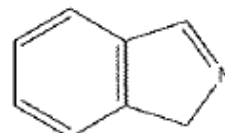
Isoindolina
(Isoindolínilo)



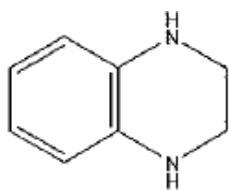
2,3-Dihidrobenzofurano
(2,3-Dihidrobenzofuranilo)



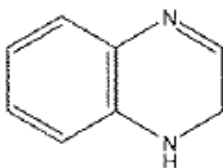
1,3-Dihidroisobenzofurano
(1,3-Dihidroisobenzofuranilo)



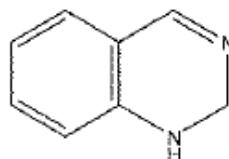
1H-Isoindol
(1H-Isoindolilo)



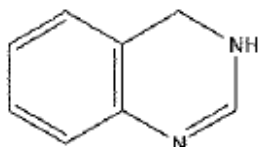
1,2,3,4-Tetrahydroquinoxalina
(1,2,3,4-Tetrahydroquinoxalinilo)



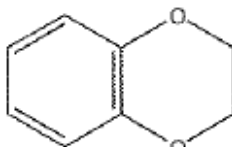
1,2-Dihydroquinoxalina
(1,2-Dihydroquinoxalinilo)



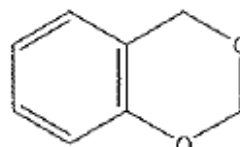
1,2-Dihydroquinazolina
(1,2-Dihydroquinazolinilo)



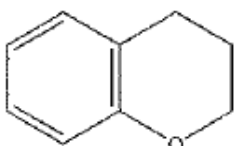
3,4-Dihydroquinazolina
(3,4-Dihydroquinazolinilo)



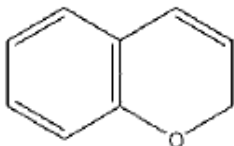
2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxina
(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxinilo)



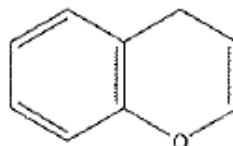
4H-Benzo[d][1,3]dioxina
(4H-Benzo[d][1,3]dioxinilo)



3,4-Dihidro-2H-cromeno
(3,4-Dihidro-2H-cromenilo)



2H-Cromeno
(2H-Cromenilo)



4H-Cromeno
(4H-Cromenilo)

- 5 Cuando se usan en esta invención, los grupos R en sustituyentes que tienen dos o más grupos R en diferentes átomos, tales como $-(CH_2)_n(NR^{12}R^{13})C(O)NR^{10}R^{11}$ o $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, pueden ser iguales o diferentes. De forma específica, en el sustituyente ejemplo $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, los dos grupos R^{10} pueden ser iguales o diferentes uno respecto al otro, igualmente los dos grupos R^{10} pueden ser iguales o diferentes respecto al grupo R^{11} . Por ejemplo, en $-(CH_2)_3(NR^{12}R^{13})C(O)NR^{12}R^{13}$, los dos grupos R^{12} pueden ser iguales o diferentes uno respecto al otro, y los dos grupos R^{13} pueden ser iguales o diferentes uno respecto al otro. Igualmente, los dos grupos R^{12} pueden ser iguales o diferentes respecto a los dos grupos R^{13} . Además, cuando está sustituido un único átomo con más de un grupo, los grupos en ese átomo pueden ser iguales o diferentes. De esta forma, en $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, el R^{10} y R^{11} en el mismo nitrógeno pueden ser iguales o diferentes uno de otro.

Un grupo "oxo" se refiere a un resto carbonilo tal que alquilo sustituido con oxo se refiere a un grupo cetona.

Un grupo "hidroxi" se refiere a un grupo $-OH$.

Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo $-O$ -alquilo como a un grupo $-O$ -cicloalquilo, como se definen en esta invención.

- 15 Un "alcoxicarbonilo" se refiere a un $-C(O)OR$.

Un "aminocarbonilo" se refiere a un $-C(O)NRR'$.

Un "ariloxicarbonilo" se refiere a $-C(O)Oarilo$.

Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo $-O$ -arilo como a un grupo $-O$ -heteroarilo, como se definen en esta invención.

- 20 Un grupo "aralquilo" se refiere a $-alquilarilo$, donde alquilo y arilo se definen en esta invención.

Un grupo "arilsulfonilo" se refiere a un $-SO_2$ -arilo.

Un grupo "alquilsulfonilo" se refiere a un $-SO_2$ -alquilo.

Un grupo "heteroariloxilo" se refiere a un grupo heteroarilo con heteroarilo como se define en esta invención.

Un grupo "heteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-O con heteroalíclico como se define en esta

invención.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un $-C(=O)R$.

Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo donde R es hidrógeno.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R$.

- 5 Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(O)$, donde Z es halógeno.

Un grupo "C-carboxilo" se refiere a un grupo $-C(O)OR$.

Un grupo "O-carboxilo" se refiere a un grupo $RC(O)O$.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxilo en el que R es hidrógeno.

Un grupo "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $Z_3CS(O)_2$.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(O)_2NR$.

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo $-S(O)R$.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$.

- 15 Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(O)_2NR$.

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $-NR-S(O)_2R$.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(O)NRR'$.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $ROC(O)NR$.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(S)NRR'$.

- 20 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $ROC(S)NR'$.

Un grupo "amino" se refiere a un grupo $-NH_2$ o un grupo $-NRR'$.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(O)NRR'$.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R'C(O)NR$.

Un grupo "nitro" se refiere a un grupo $-NO_2$.

- 25 Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

Un grupo "sililo" se refiere a un grupo $-Si(R)_3$.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un grupo $-P(=O)(OR)_2$.

Un grupo "aminoalquilo" se refiere a un grupo $-alquil-NRR'$.

Un grupo "alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo $-alquil-NR-alquilo$.

- 30 Un grupo "dialquilaminoalquilo" se refiere a un grupo $-alquilN-(alquilo)_2$.

Un "grupo perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de flúor.

- 35 Compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o disposiciones de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles uno de otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por la reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en la que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir bien como enantiómero individual o bien como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene iguales proporciones de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica". Las fórmulas químicas designadas en esta

invención pueden mostrar el fenómeno de tautomería e isomería estructural. Esta invención abarca cualquier forma tautomérica o isomería estructural y mezclas de las mismas que posean la capacidad de modular la actividad de c-Met y no está limitada a una forma tautomérica o isomería estructural cualquiera. Esta invención abarca cualquier forma tautomérica o isomería estructural y mezclas de las mismas que posean la capacidad de modular la actividad de c-Met y no se encuentra limitada a una forma tautomérica o isómera estructural cualquiera.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos se pueden producir por tanto como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otra forma, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y reivindicaciones se pretende que incluya tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otra forma, de las mismas. Los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase descripción en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", cuarta edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992). Por tanto, esta invención también abarca cualquier forma estereoisomérica, sus enantiómeros correspondientes (isómeros d- y l- o (+) y (-)) y diastereómeros del mismo, y mezclas de los mismos, que poseen la capacidad de modular la actividad de c-Met y no está limitada a una forma estereoisómera cualquiera.

Los compuestos de fórmula (I) pueden mostrar los fenómenos de tautomería e isomería estructural. Por ejemplo, los compuestos descritos en esta invención pueden adoptar una configuración E o Z en torno a un enlace doble o pueden ser una mezcla de E y Z. Esta invención abarca cualquier forma tautomérica o isomérica estructural y mezclas de las mismas que posean la capacidad de modular la actividad de c-Met y no está limitada a alguna forma tautomérica o isomérica estructural.

Está contemplado que los compuestos de la fórmula (I) serían metabolizados por enzimas en el cuerpo del organismo, tal como humano, generándose un metabolito que puede modular la actividad del c-Met.

Estos compuestos de fórmula I que son ácidos por naturaleza son capaces de formar sales básicas con distintos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo y de forma particular las sales de sodio y potasio.

Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y por tanto existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que los pueden usar o contener. Los compuestos de fórmula I pueden también existir como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos estos tautómeros y mezclas de los mismos.

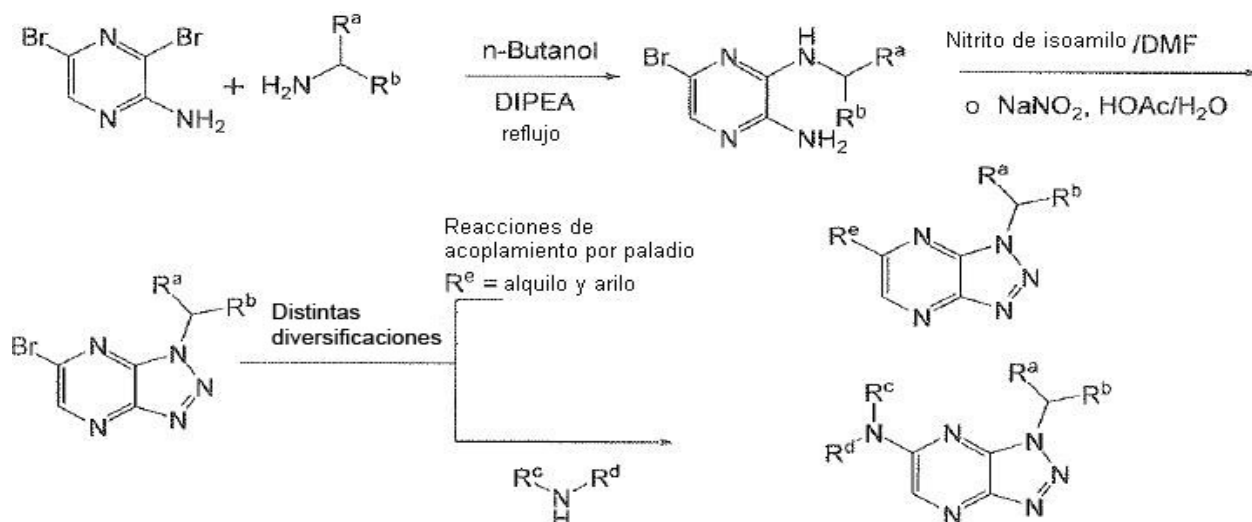
Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que los contienen y a procedimientos de tratamiento de trastornos proliferativos o de crecimiento celular anormal mediante administración de profármacos de compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres se pueden transformar en profármacos. Profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácido están unidos covalentemente por medio de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de compuestos de fórmula I. Los restos aminoácido incluyen, pero sin limitarse a estos, los 20 aminoácidos de origen natural designados habitualmente por los símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metioninsulfona. Están también abarcados tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, se pueden derivatizar grupos carboxilo libre como amidas o ésteres de alquilo. Se pueden derivatizar grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen, pero sin limitarse, a estos hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se describe en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Se incluyen también profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, como también cuando se trate de profármacos de carbonato, ésteres sulfonato, y ésteres sulfato de grupos hidroxilo. También está abarcada la derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi)metil- y (aciloxi)etiléteres en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con grupos incluyendo, pero sin limitarse a estos, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió anteriormente. Se describen profármacos de este tipo en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Se pueden derivatizar también aminas libres como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen, pero sin limitarse a estas, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos presentados en esta invención son a título de ejemplo y no están construidos como limitantes del alcance de la invención.

Se muestra una ruta sintética general hacia los compuestos de la presente invención en el esquema 1. Un especialista en la técnica reconocerá que este esquema general se puede modificar y lograr aún los compuestos de la presente invención. Los grupos R^a , R^b , R^c , R^d y R^e mostrados en el esquema 1 incluyen, pero sin limitarse a estos, sustituyentes descritos en este documento en relación con la presente invención. Además se describen procedimientos adicionales ejemplo para la preparación de los compuestos de la invención en los ejemplos no limitantes siguientes.

Esquema 1



En un aspecto, esta invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Se ha preparado una forma física única de la base libre 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. Se muestra en la tabla 1 siguiente datos tabulados del patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la forma polimorfa 1 de la base libre. Véase el procedimiento 42 siguiente.

Tabla 1: tabulación de datos de PXRD para forma 1 de la base libre 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol.

2θ (°)	Valor D	Intensidad de pico (recuentos)	Intensidad de pico (%)
5,8	15,1648	2244	100
11,6	7,6345	641	28,5
13,6	6,4963	1153	51,4
15,5	5,7308	2058	91,7
16,2	5,4736	1600	71,3
23,4	3,7947	527	23,5
27,6	3,235	519	23,1

10

Se ha preparado una única forma física de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. Se muestra los datos tabulados del patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la forma polimorfa 1 de la sal mesilato en la tabla 2 siguiente. Véase el procedimiento 42 siguiente.

- 15 Tabla 2: tabulación de datos de PXRD para la forma 1 de la sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol.

2θ (°)	Valor D	Intensidad de pico (recuentos)	Intensidad de pico (%)
12,3	7,1688	579	60,1

14,8	5,9761	577	59,9
17,7	4,9997	498	51,6
18,3	4,8401	964	100
19,3	4,5913	715	74,1
23,1	3,851	570	59,1
24,9	3,5698	503	52,2

Es también un aspecto de esta invención que un compuesto descrito en ella, o su sal, se pueda combinar con otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. Por ejemplo, un compuesto o sal de esta invención se podría combinar con agentes alquilantes tales como fluorouracilo (5-FU) sólo o en combinación adicional con leucovorina; u otros agentes alquilantes tales como, sin limitación, otros análogos de pirimidina tales como UFT, capecitabina, gemcitabina y citarabina, los sulfonatos de alquilo, por ejemplo, busulfano (usado en el tratamiento de leucemia granulocítica crónica), improsulfano y piposulfano; aziridinas, por ejemplo, benzodepa, carboquona, meturedepa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas, por ejemplo, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolmelamina; y las mostazas nitrogenadas, por ejemplo, clorambucilo (usada en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria y linfoma no de Hodgkin), ciclofosfamida (usada en el tratamiento de enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, tumor de Wilm y rabdomyosarcoma), estramustina, ifosfamida, novembriquina, prednimustina y mostaza de uracilo (usada en el tratamiento de trombocitosis primaria, linfoma no de Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y cáncer de ovarios); y triazinas, por ejemplo, dacarbazina (usada en el tratamiento de sarcoma de tejido blando).

Igualmente se podría esperar que un compuesto o sal de esta invención tuviese un efecto beneficioso en combinación con otros agentes quimioterapéuticos antimetabolitos tales como, sin limitación, análogos de ácido fólico, por ejemplo metotrexato (usado en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, cáncer de mama micosis fungoides, cáncer de cabeza y cuello y sarcoma osteogénico) y pteropterina; y los análogos de purina tales como mercaptopurina y tioguanina que son de uso en el tratamiento de leucemias granulocítica aguda, linfocítica aguda y granulocítica crónica.

Se podría esperar también que un compuesto o sal de esta invención demostrase eficacia en combinación con agentes quimioterapéuticos basados en producto natural tales como, sin limitación, los alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina (usada en el tratamiento de cáncer de mama y de testículos), vincristina y vindesina; las epipodofilotoxinas, por ejemplo, etopósido y tenipósido, ambos son útiles en el tratamiento de cáncer de testículos y sarcoma de Kaposi; los agentes quimioterapéuticos antibióticos, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina (usados para tratar cáncer de estómago, cérvix, colon, mama, vejiga y pancreático), dactinomicina, temozolomida, plicamicina, bleomicina (usados en el tratamiento del cáncer de piel, esófago y tracto genitourinario); y los agentes quimioterapéuticos enzimáticos tales como L-asparaginasa.

Además de lo anterior, se podría esperar que un compuesto o sal de esta invención tenga un efecto beneficioso usado en combinación con los complejos de coordinación de platino (cisplatino, etc.); ureas sustituidas tales como hidroxiaurea; derivados de metilhidrazina, por ejemplo, procarbazona; supresores adrenocorticales, por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida; y hormonas y antagonistas de hormonas tales como los adrenocorticoesteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona); estrógenos (por ejemplo, dietilstilbestrol); antiestrógenos tales como tamoxifeno; andrógenos, por ejemplo, propionato de testosterona; e inhibidores de aromataza (tales como anastrozol).

Finalmente, se podría esperar que la combinación de un compuesto de esta invención sea particularmente efectiva en combinación con mitoxantrona o paclitaxel para el tratamiento de cánceres por tumores sólidos o leucemias tales como, sin limitación, leucemia mielógena aguda (no linfocítica).

El anterior procedimiento se puede llevar a cabo en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, agentes antiangiogénicos, tales como MMP-2, MMP-9 e inhibidores de COX-2, y anti-andrógenos.

Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen Vioxx™, CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, paracoxib, rofecoxib y Cox 189. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de Octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de Marzo de 1996), solicitud de patente europea nº 97304971.1 (presentada el 8 de Julio de 1997), solicitud de patente europea nº 99308617.2 (presentada el 29 de Octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de Febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de Enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de Agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de Agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de Agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de Julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de Julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de Julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de Mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de Octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de Octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado

el 17 de Junio de 1999), solicitud internacional PCT n° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de Julio de 1998), solicitud de patente europea n° 99302232.1 (presentada el 25 de Marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña número 9912961.1 (presentada el 3 de Junio de 1999), solicitud provisional de Estados Unidos n° 60/148.464 (presentada el 12 de Agosto de 1999), patente de Estados Unidos n° 5.863.949 (concedida el 26 de Enero de 1999),
 5 patente de Estados Unidos n° 5.861.510 (concedida el 19 de Enero de 1999) y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de Junio de 1997).

Inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad de inhibición de MMP-1. Más preferidos son aquellos que inhiben de forma selectiva MMP-2 y/o MMP-9 relativos a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los compuestos citados en la siguiente lista:

15 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclo-pentil)-amino]propiónico; hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]tetrahidropiran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]tetrahidropiran-4-carboxílico; hidroxiamida de ácido (R) 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-tetrahidropiran-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metilbenciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metiletil)-amino]propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidropiran-4-il)amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-carboxílico; e hidroxiamida de ácido (R) 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]tetrahydro-furan-3-carboxílico; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

25 Se pueden usar también en la presente invención otros agentes anti-angiogénesis, incluyendo otros inhibidores de COX-II y otros inhibidores de MMP.

Se pueden usar también compuestos de fórmula (I) con inhibidores de transducción de señal, tales como agentes que pueden inhibir respuestas de EGFR (receptor de factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos de EGFR, anticuerpos de EGF y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. de San Francisco Sur, California, Estados Unidos). Los inhibidores del EGFR se describen, por ejemplo, en el documento WO 95/19970 (publicado el 27 de Julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de Abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de Enero de 1998) y la patente de Estados Unidos n° 5.747.498 (expedida el 5 de Mayo de 1998) y se pueden usar en la presente invención aquellas sustancias que se describen aquí.

40 Agentes de inhibición de EGFR incluyen, pero sin limitarse a estos, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated de Nueva York, N.Y., Estados Unidos), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. de Annandale, N.J., Estados Unidos), y OLX-103 (Merck & Co. de Whitehouse Station, N.J., Estados Unidos), VRCTC-310 (Ventech Research) y toxina de fusión de EGF (Seragen Inc. de Hopkinton, Mass.).

Se pueden usar en la presente invención estos y otros agentes de inhibición de EGFR.

Se pueden combinar también inhibidores de VEGF con un compuesto de fórmula (I). Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en el documento WO 99/24440 (publicado el 20 de Mayo de 1999), solicitud internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de Mayo de 1999), en WO 95/21613 (publicado el 17 de Agosto de 1995),
 45 WO 99/61422 (publicado el 2 de Diciembre de 1999), patente de Estados Unidos número 5.834.504 (concedida el 10 de Noviembre de 1998), WO 01/60814, WO 98/50356 (publicados el 12 de Noviembre de 1998), patente de Estados Unidos número 5.883.113 (concedida el 16 de Marzo de 1999), patente de Estados Unidos número 5.886.020 (concedida el 23 de Marzo de 1999), patente de Estados Unidos número 5.792.783 (concedida el 11 de Agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado el 4 de Marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de Septiembre de 1997),
 50 WO 97/22596 (publicado el 26 de Junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de Diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de Enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de Abril de 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de Enero de 1998). Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos útiles en la presente invención son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Wash, Estados Unidos); anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc de San Francisco Sur, California; y angiozima, un ribozima sintético de Ribozyme (Boulder, Colo.)
 55 y Chiron (Emeryville, Calif.). Estos y otros inhibidores de VEGF se pueden usar en la presente invención como se describe aquí.

Inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome pic), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de TheWoodlands, Tex., Estados Unidos) y 2B-1 (Chiron), se pueden combinar además con un compuesto de fórmula (I) por ejemplo, aquellos indicados en el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de Enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de Julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de Julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de Enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de Abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de Julio de 1995), patente de Estados Unidos número 5.587.458 (concedida el 24 de Diciembre de 1996) y patente de Estados Unidos número 5.877.305 (concedida el 2 de Marzo de 1999). Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención se describen también en la solicitud provisional de

Estados Unidos número 60/117.341, presentada el 27 de Enero de 1999, y en la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/117.346, presentada el 27 de Enero de 1999, ambos se incorporan en su totalidad a esta invención como referencia. Los compuestos inhibidores del receptor erbB2 y sustancias descritas en las solicitudes PCT, patentes de Estados Unidos y solicitudes provisionales de Estados Unidos anteriormente citadas, así como también otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor erbB2, se pueden usar con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con la presente invención.

Se pueden usar también compuestos de fórmula (I) con otros agentes útiles en el tratamiento de cáncer incluyendo, pero sin limitarse a estos, agentes capaces de mejorar las respuestas inmunes antitumor, tales como anticuerpos CTLA4 (antígeno 4 de linfocito citotóxico), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de transferasa de proteína farnesilo, por ejemplo los inhibidores de farnesilproteíntransferasa descritos en las referencias citadas en la sección "Antecedentes", de la patente de Estados Unidos número 6.258.824 B1. Anticuerpos CTLA4 específicos que se pueden usar en la presente invención incluyen aquellos descritos en la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/113.647 (presentada el 23 de Diciembre de 1998), sin embargo se pueden usar otros anticuerpos CTLA4 en la presente invención.

El anterior procedimiento se puede llevar a cabo también en combinación con terapia de radiación, en la que la cantidad de un compuesto de fórmula (I) en combinación con la terapia de radiación, es efectiva en el tratamiento de las anteriores enfermedades. El nivel de terapia de radiación administrado se puede reducir hasta una dosis subeficaz cuando se administra en combinación con los compuestos de las realizaciones preferidas de la presente invención.

Se conocen en la técnica técnicas para administración de terapia de radiación, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en esta invención. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en esta invención.

Otro aspecto de la invención va dirigido al uso de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento, que es útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por actividad de quinasa Met anormal.

Indicaciones

Para poner en práctica la presente invención se requiere un entendimiento exacto del mecanismo por el cual los compuestos de la invención, en particular, los compuestos generados in vivo a partir de los compuestos de la invención, inhiben c-Met. Sin embargo, sin unirse a mecanismo o teoría particular alguna, se cree que los compuestos interactúan con los aminoácidos en la región catalítica de c-Met. Los compuestos descritos en esta invención puede ser así de utilidad como ensayos in vitro para c-Met así como también mostrar efectos terapéuticos in vivo mediante la interacción con c-Met.

En otro aspecto, esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con c-Met mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención, o una sal del mismo, a un organismo.

Es también un aspecto de esta invención que una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención, o una sal del mismo, se administre a un organismo para el fin de prevenir o tratar un trastorno relacionado con c-Met.

Esta invención se refiere por tanto a compuestos que modulan la transducción de señal de PK afectando a la actividad enzimática de c-Met, con lo que se interfiere con la señal transducida por c-Met. De forma más particular, la presente invención va dirigida a compuestos que modulan las rutas de transducción de señal mediada por c-Met como un enfoque terapéutico para tratar muchos de los cánceres descritos en esta invención.

Es otro aspecto de esta invención un procedimiento para identificar un compuesto químico que module la actividad catalítica de c-Met. El procedimiento implica poner en contacto células que expresan c-Met con un compuesto de esta invención (o sus sales) y controlar las células en cuanto a cualquier efecto que el compuesto tenga sobre ellas. De forma alternativa, el procedimiento puede implicar poner en contacto la proteína c-Met propiamente (es decir, no en una célula) con un compuesto químico de las realizaciones preferidas de la presente invención y controlar la proteína en cuanto a cualquier efecto que el compuesto tenga sobre ella. El efecto se puede observar bien a simple vista o con el uso de instrumentación. El efecto puede ser, por ejemplo, un cambio o ausencia en el fenotipo celular. El cambio o ausencia de cambio en el fenotipo celular controlado, por ejemplo, puede ser, sin limitación, un cambio o ausencia de cambio en la actividad catalítica de c-Met en las células o un cambio o ausencia de cambio en la interacción de c-Met con una pareja de unión natural.

Composiciones farmacéuticas y uso

Se puede administrar un compuesto de la presente invención o una sal fisiológicamente aceptable del mismo como tal a un paciente humano o se puede administrar en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan los materiales anteriores con vehículos o excipiente(s) adecuados. Se pueden encontrar técnicas para formulación y administración de fármacos en "Remington's Pharmacological Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición.

Rutas de administración

5 Las rutas de administración adecuadas pueden incluir, sin limitación, administración por vía oral, intraoral, rectal, transmucosal o intestinal o inyección intramuscular, epicutánea, parenteral, subcutánea, transdérmica, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intravitreal, intraperitoneal, intranasal, intramuscular, intradural, intrarespiratoria, inhalación nasal o inyecciones intraoculares. Las vías preferidas de administración son por vía oral y parenteral.

De forma alternativa, se puede administrar el compuesto de una forma local más que sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente a un tumor sólido, frecuentemente en una formulación para liberación sostenida o de acción prolongada.

10 Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de liberación de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de tumor. Los liposomas se dirigirán y serán captados selectivamente por el tumor.

Composición/formulación

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsiónamiento, encapsulamiento, atrapamiento, liofilización convencionales o secado por pulverización.

20 Las composiciones farmacéuticas para uso en los procedimientos de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento de farmacia, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de juntar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En particular, las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de forma convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

25 Formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, parches, jarabes, elixires, geles, polvos, magmas, tabletas, ungüentos, cremas, pastas, emplastos, lociones, discos, supositorios, pulverizaciones nasales u orales, aerosoles y similares.

30 Para inyección, los compuestos de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como tampones con o sin una baja concentración de tensioactivo o codisolvente, o tampón en solución salina fisiológica. Para administración por vía transmucosal, se usan en la formulación penetrantes apropiados a la barrera que se va a permear. Tales penetrantes se conocen por lo general en la técnica.

35 Para administración por vía oral, los compuestos se pueden formular mediante combinación de los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos hacen que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, tabletas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, fangos, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso por vía oral se pueden preparar usando un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir otros auxiliares adecuados si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Excipientes útiles son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata y otros materiales tales como gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinil-pirrolidona (PVP). Si se desea se pueden añadir agentes disgregantes tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico. Se puede usar también una sal tal como alginato de sodio.

45 Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este fin se pueden usar soluciones de azúcar concentradas que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolvente. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

50 Composiciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajustes por presión hechas de gelatina, así como también cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos en mezcla con una carga tal como lactosa, un aglutinante tal como almidón y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y, de forma opcional, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tal como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, cremofor, capmul, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga. También se pueden añadir estabilizantes a estas formulaciones.

60 Para administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención se liberan de forma conveniente en la forma de una pulverización en aerosol usando un envase presurizado o un nebulizador y un propelente adecuado, por ejemplo, sin limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede controlar

proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

- 5 Los compuestos se pueden formular también para administración por vía parenteral, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unidad, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener materiales de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersantes.
- 10 Composiciones farmacéuticas para administración por vía parenteral incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua, tal como, sin limitación, una sal, del compuesto activo. De forma adicional, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos en un vehículo lipófilo. Vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácido graso sintéticos tales como oleato de etilo y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrán. De forma
- 15 opcional, la suspensión puede contener también estabilizantes y/o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

De forma alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos, estéril, antes de uso.

- 20 Los compuestos se pueden formular también en composiciones para vía rectal tales como supositorios o enemas de retención, usando, por ejemplo, bases para supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

- Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos se pueden formular también como preparaciones de liberación prolongada. Tales formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Un compuesto de esta invención se puede formular para esta vía de administración con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con resinas de intercambio iónico, o como un derivado poco soluble tal como, sin limitación, una sal poco soluble.
- 25

- Un ejemplo no limitante de un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema co-disolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible con agua y una fase acuosa tal como el sistema co-disolvente VPD. VPD es una solución de 3% en p/v de alcohol bencílico, 8% en p/v del tensioactivo no polar polisorbato 80, y 65% en p/v de polietilenglicol 300, llevado hasta volumen con etanol absoluto. El sistema co-disolvente VPD (VPD:D5W) está constituido por VPD diluido 1:1 con una dextrosa al 5% en solución de agua. Este sistema co-disolvente disuelve bien los compuestos hidrófobos, y produce de por sí baja
- 30 toxicidad tras administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de tal sistema co-disolvente pueden variar de forma considerable sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del co-disolvente pueden variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de polisorbato 80, se puede variar el tamaño de la fracción polietilenglicol, otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona y otros azúcares o
- 35 polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.
- 40

De forma alternativa se pueden usar otros sistemas de liberación para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de portadores o vehículos de liberación para fármacos hidrófobos. Además se pueden usar también diversos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, si bien frecuentemente al coste de mayor toxicidad.

- 45 De forma adicional, los compuestos se pueden liberar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los especialistas en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, en función de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. En función de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo
- 50 terapéutico, se pueden usar estrategias adicionales para estabilización de la proteína.

Las composiciones farmacéuticas en esta invención pueden comprender también vehículos o excipientes sólidos o de fase de gel adecuados. Ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero sin limitarse a estos, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

- 55 Muchos de los compuestos de modulación de PK de la invención se pueden proporcionar como sales fisiológicamente aceptables en las que el compuesto reivindicado puede formar la especie cargada negativamente o la cargada positivamente. Los ejemplos de sales en las que el compuesto forma el resto cargado positivamente incluyen, sin limitación, sales de amonio cuaternario (definidos en otro lugar en esta invención), sales tales como clorhidrato, sulfato, carbonato, lactato, tartrato, maleato, succinato, malato, acetato y metilsulfonato (CH_3SO_3), en las que el átomo de nitrógeno del grupo amonio cuaternario es un nitrógeno del compuesto seleccionado de esta invención que ha reaccionado con el ácido apropiado. Sales en las que un compuesto de esta invención forma la especie cargada negativamente incluyen, sin limitación, las sales de sodio, potasio, calcio y magnesio formadas por
- 60

la reacción de un grupo ácido carboxílico en el compuesto con una base apropiada (por ejemplo hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), etc.).

Dosificación

- 5 Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad suficiente para conseguir el fin pretendido, es decir, la modulación de la actividad de PK o el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con PK.

De forma más específica, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad del compuesto efectiva para prevenir, aliviar, o mejorar los síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se va tratar.

- 10 La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva se encuentra dentro de la capacidad de los especialistas en la técnica, especialmente a la vista de la descripción detallada proporcionada en esta invención.

- 15 Para cualquier compuesto usado en los procedimientos de la invención, la cantidad o dosis terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente a partir de ensayos en cultivo celular. Entonces, la dosificación se puede formular para uso en modelos animales de modo que se consiga un intervalo de concentración en circulación que incluye la CI₅₀ según se determina en cultivo celular (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue la mitad de la inhibición máxima de actividad de c-Met). Tal información se puede usar luego para determinar de forma más exacta dosis útiles en seres humanos.

- 20 La toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos descritos en esta invención se pueden determinar por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, determinando la CI₅₀ y la DL₅₀ (ambas se describen en otra parte en esta invención) para un compuesto determinado. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos en cultivo celular y estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en humanos. La dosificación puede variar en función de la forma de dosificación usada y de la vía de administración usada. La formulación, vía de administración y dosificación exactas pueden ser elegidas por el facultativo a la vista del estado del paciente (véase por ejemplo, Fingl, y col., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", capítulo 1, p. 1).

- 25 La cantidad e intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de la especie activa que sean suficientes para mantener los efectos de modulación de la quinasa. Estos niveles en plasma se denominan a concentraciones efectivas mínimas (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de los datos in vitro, por ejemplo, se puede determinar la concentración necesaria para conseguir inhibición del 50 a 90% de una quinasa usando los ensayos descritos en esta invención. Las dosificaciones necesarias para conseguir la MEC dependerán de las características individuales y de la vía de administración. Se pueden usar ensayo por HPLC o bioensayos para determinar concentraciones en plasma.

- 30 Se pueden determinar también intervalos de dosificación usando valores MEC. Los compuestos se deberían administrar usando un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima de la MEC en el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y lo más preferiblemente entre 50-90%. En la actualidad, las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de fórmula I pueden variar de aproximadamente 10 mg/m² a 1000 mg/m² al día. Incluso más preferiblemente de 25 mg/m² a 500 mg/m².

- 35 En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma y se pueden usar otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar la cantidad e intervalo de dosificación correctos.

La cantidad de una composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que se trate, de la gravedad de la afección, del modo de administración, del juicio del facultativo que prescriba, etc.

Envasado

- 45 Si se desea, las composiciones se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por FDA (Administración de Alimentos y Fármacos), que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, lámina de metal o plástico, tal como un envase de ampolla. El envase o dispositivo dispensador pueden ir acompañados de instrucciones para administración. El envase o dispensador también pueden ir acompañados de una nota junto con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos,
- 50 tal nota es susceptible de aprobación por la agencia en cuanto a la forma de las composiciones o de la administración humana o veterinaria. Dicha nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos americana para prescripción de fármacos o de una inserción en producto aprobada. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéuticamente compatible se pueden preparar también dispuestas en un recipiente apropiado, y etiquetado para
- 55 tratamiento de una afección indicada. Afecciones adecuadas indicadas en la etiqueta pueden incluir tratamiento de un tumor, inhibición de angiogénesis, tratamiento de fibrosis, diabetes y similares.

Ejemplo

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos generales 1 a 39 descritos a continuación. Se entenderá por parte de los especialistas en la técnica que los siguientes procedimientos generales no son limitativos de la invención. Puede ser posible alterar los disolventes, condiciones y reactivos y cantidades exactos sin efectos perjudiciales. Las realizaciones específicas de la presente invención se resumen en las tablas 1 y 2 siguientes. Los ejemplos 174 y 175 así como también los ejemplos 176 y 177 son enantiómeros individuales. Sin embargo no se determina la estereoquímica exacta.

Difracción de rayos X en polvo (PXRD): los datos de PXRD mostrados en la figura 1 se recogen de acuerdo con el siguiente protocolo. Se dispuso una muestra (2 mg) en una un portaobjetos de vidrio de microscopio. Se dispuso luego la muestra en un Disover D8 (Bruker AXS Instruments) equipado con un detector GADDS. El sistema usó una fuente de rayos X de cobre mantenida a 40 kV y 40 mA para proporcionar emisión de $\text{Cu}\alpha_1$ a 1,5406 angstroms. Se recogieron los datos de 4 a 40 ° 2 θ usando adquisición de dos series con 60,1 segundos/serie. Se miden de forma típica los picos de difracción con un error de $\pm 0,1$ grados (2 θ).

Abreviaturas:

15 DCM: diclorometano (también conocido como cloruro de metileno)

DMF: N,N-dimetilformamida

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución (también conocida como cromatografía líquida a alta presión).

AcOH: ácido acético

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

20 DME: dimetiléter

EtOAc: acetato de etilo

n-BuOH: n-butanol

ACN: acetonitrilo

MeOH: metanol

25 DMSO: dimetilsulfóxido

TEA: trietilamina

NMP: N-metil-2-pirrolidona

THF: tetrahidrofurano

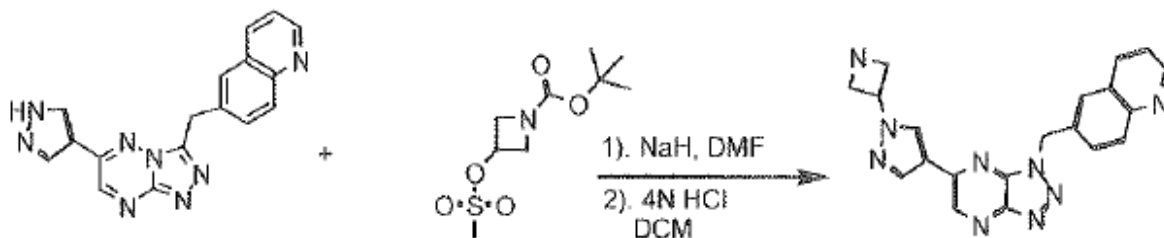
DMAC. Dimetilacetamida

30 CDMT: 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina

TFA: ácido trifluoroacético

DIPEA: diisopropiletilamina

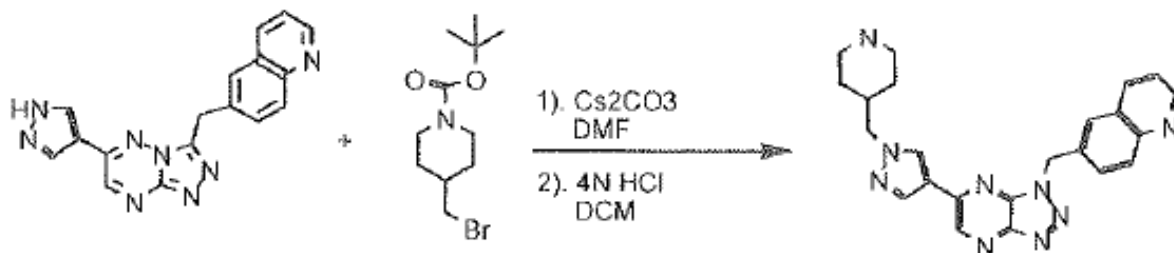
Procedimiento 1:



35 Se añadió a una solución agitada de 6-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)quinolina (0,05 g, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) NaH (95%, 0,007 g, 0,26 mmol) en nitrógeno, se agitó la solución durante 30 minutos, luego se añadió 3-(metilsulfonilo)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,047 g, 0,18 mmol), se agitó la mezcla durante 24 horas, se purificó mediante HPLC preparativa tras liofilización dio un sólido, este sólido se disolvió en DCM (2 ml), se añadió HCl 4 N (2 ml) a temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas, se eliminó el disolvente, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa dando una 6-((6-(1-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-

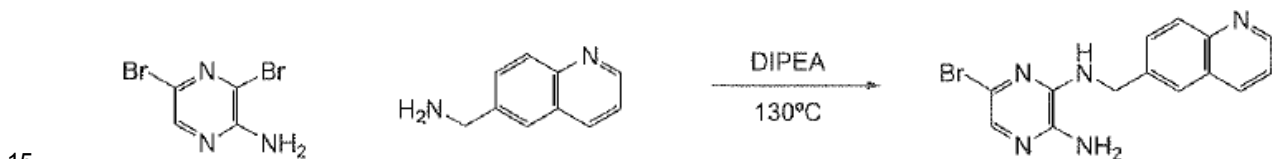
[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina sólida (25 mg), rendimiento del 34%.

5 Procedimiento 2:



10 Se agitaron 6-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)quinolina (0,05 g, 0,15 mmol) y 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,052 g, 0,18 mmol) en DMF (2 ml), se añadió Cs_2CO_3 (0,101 g, 0,3 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, se comprobó que se completó la reacción por CLEM, se eliminó el disolvente, se purificó el residuo por HPLC preparativa, tras liofilizar dio un sólido, este sólido se disolvió en DCM (2 ml), se añadió HCl 4 N (1 ml) a temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas, se eliminó el disolvente, se purificó el residuo por HPLC preparativa dando una 6-((6-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina sólida (45 mg), rendimiento del 56,2%.

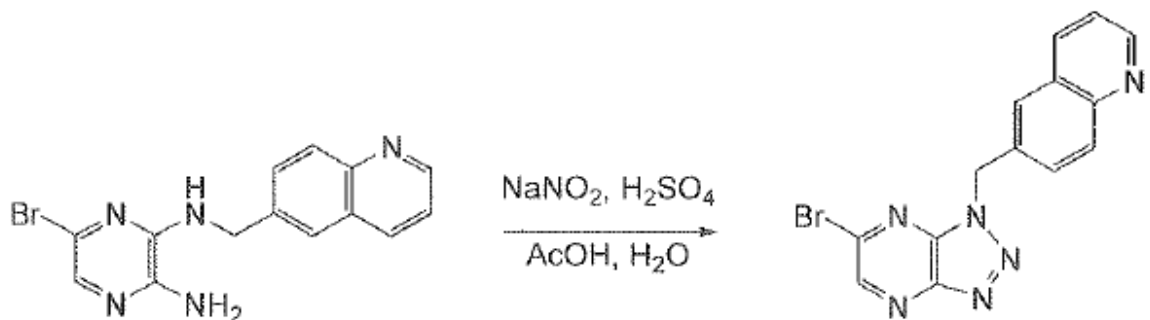
Procedimiento 3:



15 6-Bromo- N^2 -(quinolin-6-ilmetil)pirazin-2,3-diamina: se calentó una mezcla de quinolin-6-ilmetanamina (13 g, 82 mmol), 3,5-dibromopirazin-2-amina (21 g, 82 mmol) y di-isopropiletilamina (16 ml, 89 mmol) hasta 130° C durante cinco horas. Se diluyó la reacción con diclorometano:etanol (9:1) y se filtró la suspensión resultante. Se lavó secuencialmente el precipitado con agua y éter y se secó con aire dando 6-bromo- N^2 -(quinolin-6-ilmetil)pirazin-2,3-diamina (13 g, 49%).

20

Procedimiento 4:

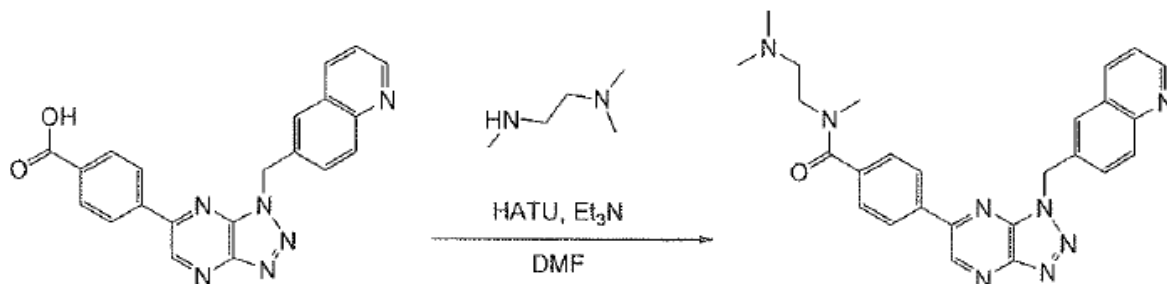


25 6-((6-Bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina: se añadió gota a gota a una mezcla a 6° C de 6-bromo- N^2 -(quinolin-6-ilmetil)pirazin-2,3-diamina (16 g, 48 mmol), AcOH (97 ml) y H_2O (97 ml) NaNO_2 (4,0 g, 58 mmol) en H_2O (12 ml) durante 15 minutos. Después de 1,5 horas, se añadió gota a gota una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico concentrado y agua (6 ml). Después de 1,5 horas se añadieron NaNO_2 (0,5 g, 7 mmol) en H_2O (2 ml) y una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico concentrado y agua (5 ml). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se re-enfrío la reacción en un baño de hielo y durante un periodo de 1,5 horas, se añadió una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico concentrado y agua (30 ml) y NaNO_2 (1,5 g, 22 mmol) en H_2O (5 ml). Se añadió gota a gota NaOH 3,75 M acuoso (210 ml) y se filtró la suspensión resultante. Se lavó secuencialmente el precipitado con agua y éter, luego se suspendió en diclorometano:etanol (1:1) y se filtró. Se lavó secuencialmente el filtrado con

30

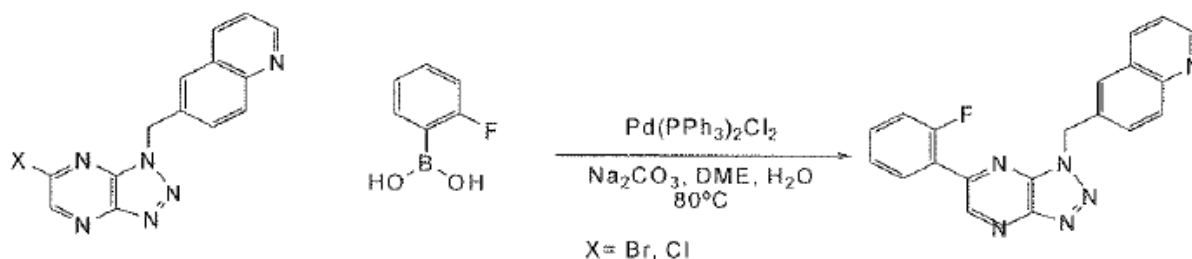
Na_2CO_3 acuoso 1 M y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró mediante evaporación rotatoria dando 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (9,6 g, 58%)-.

5 Procedimiento 5:



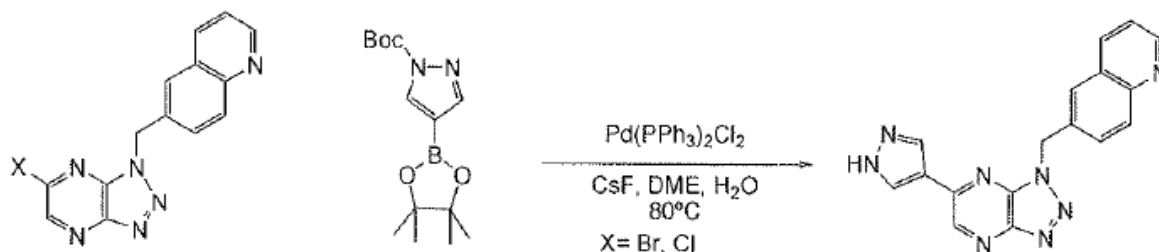
10 N-(2-(Dimetilamino)etil)-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida: se añadió HATU (82 mg, 0,22 mmol) a una mezcla de ácido 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoico (75 mg, 0,20 mmol), $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -trimetiletano-1,2-diamina (22 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (0,060 ml, 0,43 mmol) en DMF (2,0 ml). Después de agitar durante 18 horas, se repartió la reacción entre diclorometano:etanol (9:1) y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró por evaporación rotatoria dando 108 mg de material bruto. El material se purificó por HPLC preparativa dando N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-4-(3-quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (54 mg, rendimiento del 48%).

Procedimiento 6:



15 6-((6-(2-Fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina: se desgasificó una mezcla de DME (3,0 ml) y Na_2CO_3 acuoso 1 M (0,88 ml) mediante burbujeo en argón durante 10 minutos. Se transfirió la mezcla mediante jeringuilla a un vial que contiene 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (100 mg, 0,29 mmol), ácido 2-fluorofenilbórico (45 mg, 0,32 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6,2 mg, 0,01 mmol). Se tapó el vial y se calentó hasta 80° C durante 3,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción bruta con diclorometano luego se lavó con agua. Se secó el diclorometano sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró mediante evaporación rotativa. Se purificó el residuo por cromatografía en columna usando elución con gradiente de acetato de etilo y diclorometano dando 6-((6-(2-fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (77 mg, 74%).

Procedimiento 7:

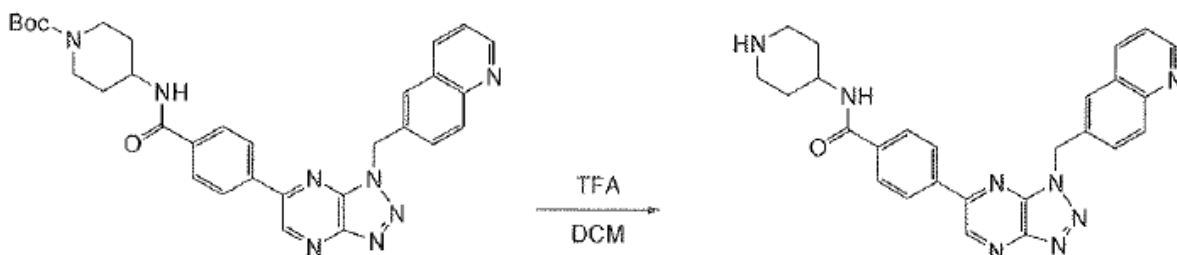


25 6-((6-(1H-Pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina: se desgasificó una mezcla de DME (3,0 ml) y CsF acuoso 1 M (0,88 ml) mediante burbujeo en argón durante 10 minutos. Se transfirió la mezcla mediante jeringuilla a un vial que contiene 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (100 mg, 0,29 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,32 mmol) y

Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (6,1 mg, 0,01 mmol). Se tapó el vial y se calentó hasta 80° C durante 16 horas. Se añadió agua 5ml a la mezcla de reacción bruta y se filtró la suspensión resultante. Se lavó el precipitado con agua y se secó al aire. Se purificó el precipitado por cromatografía en columna usando elución con gradiente de metanol y diclorometano dando 6-((6-(1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (60 mg, 62%).

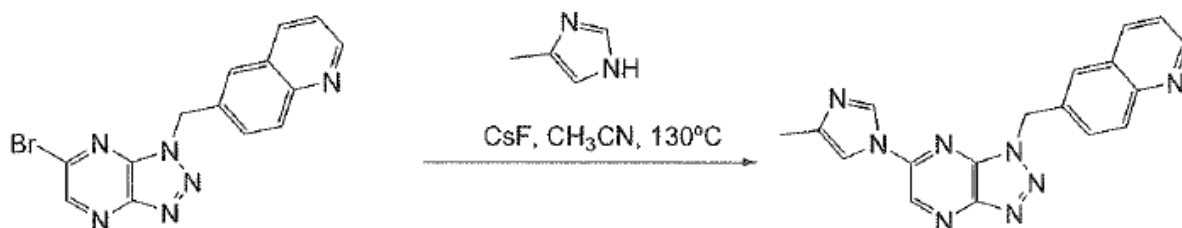
5

Procedimiento 8:



10 N-(Piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida: se añadió ácido trifluoroacético (0,33 ml, 4,2 mmol) a una solución de 4-(4-(3-quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (72 mg, 0,13 mmol) en DCM (1,0 ml). Después de 96 horas se concentró la reacción mediante evaporación rotatoria. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa dando N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (7 mg, rendimiento del 25%).

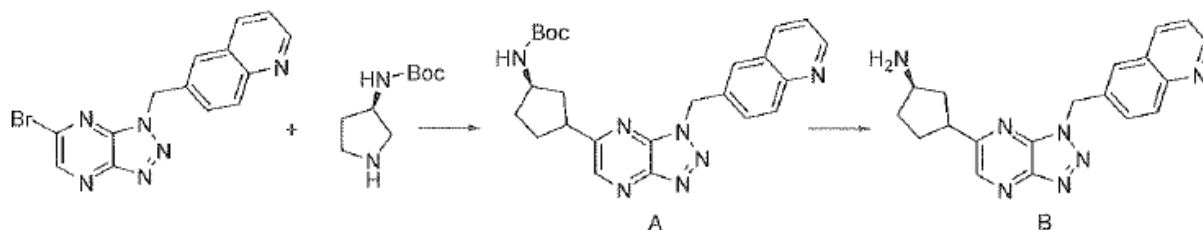
Procedimiento 9:



15 6-((6-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina: se calentó una mezcla de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina (50 mg, 0,15 mmol), 4-metil-1H-imidazol (36 mg, 0,44 mmol) y CsF (25 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (1,45 ml) en un microondas a 160° C durante 20 minutos. Se diluyó la reacción con agua (5 ml) y se filtró la suspensión resultante. Se lavó el precipitado con agua y luego se purificó por cromatografía en columna usando elución con gradiente de metanol y diclorometano dando 6-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (28 mg, rendimiento del 56%).

20

Procedimiento 10:



Etapa 1:

25 Se calentó una mezcla de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, (200 mg, 0,5862 mmol), carbonato de potasio (243 mg, 1,76 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (218 mg, 1,17 mmol) en 2-propanol (6 ml) en el microondas a 80° C durante 20 minutos. Se dejó enfriar la mezcla y se recogieron los sólidos por filtración luego se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/acetato de etilo (25-75%) dando el producto deseado, A (239 mg, 91%).

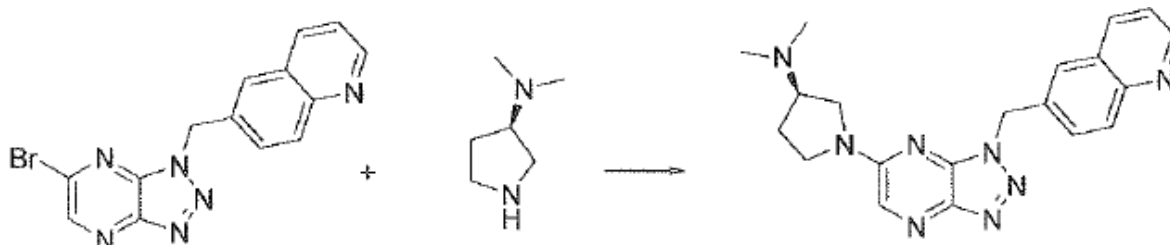
Etapa 2:

30 Se añadió a una solución de (1R)-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)ciclopentilcarbamato de terc-butilo, A (100 mg, 0,224 mmol) en diclorometano (2,2 ml) ácido clorhídrico (4 N en dioxano 560 µl, 2,24 mmol).

Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas se diluyó la reacción con diclorometano y se desactivó con bicarbonato de sodio saturado (aproximadamente 5 ml). Se separó la fase orgánica y se concentró dando el producto deseado, B (65 mg, 84%).

5

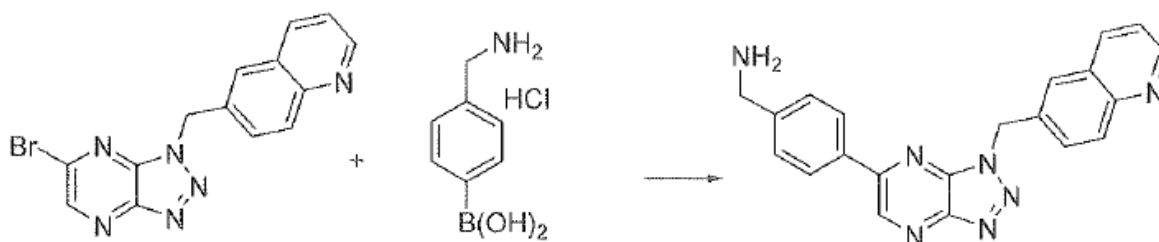
Procedimiento 11:



Se calentó una mezcla de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl)methyl)quinolina (50 mg, 0,15 mmol), carbonato de potasio (81 mg, 0,59 mmol) y (R)-N,N-dimetilpirrolidín-3-amina (50 mg, 0,44 mmol) en 2-propanol (1,5 ml) en el microondas a 60° C durante 10 minutos. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,1-3,5%) seguido de una segunda columna eluyendo con cloroformo/metanol (1-7%) dando el producto deseado (21 mg, 36%).

10

Procedimiento 12:

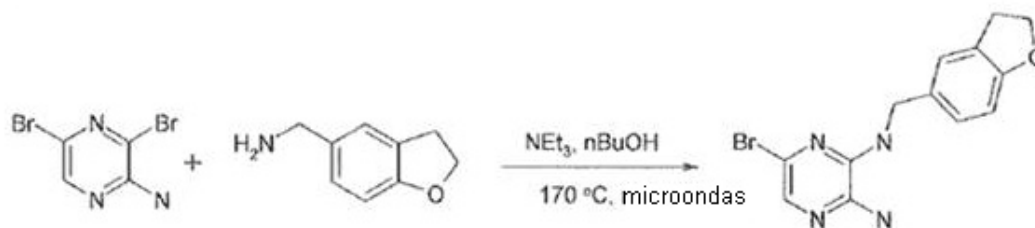


Se desgasificó una solución de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl)methyl)quinolina (50 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de ácido (4-aminometilfenil)bórico (30 mg, 0,16 mmol), carbonato de sodio 1M (601 μ l) en dimetoximetano (1,5 ml) alternando entre vacío y nitrógeno (3 x), luego se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ y se calentó la mezcla hasta 80° C durante 1,5 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua y se agitó. Se filtraron los sólidos, luego se disolvieron en diclorometano (20 ml) que contiene aproximadamente 5 gotas de TFA. Se concentró la solución y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,5-7%) dando el producto deseado (26 mg, 48%).

15

20

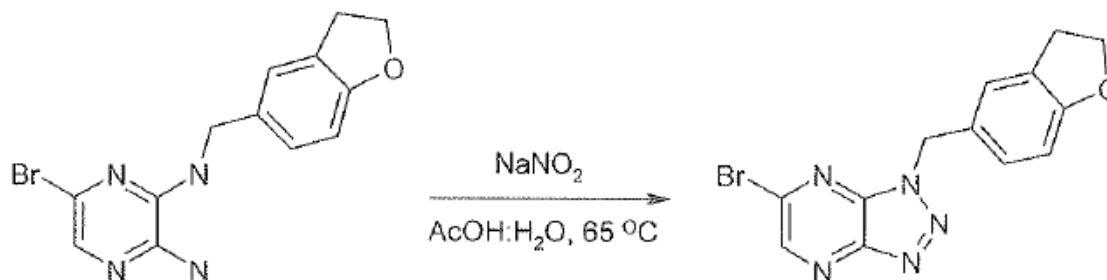
Procedimiento 13:



Se añadió a un recipiente de microondas 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (2,0 g, 7,9 mmol), sal clorhidrato de C-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-metilamina (2,36 g, 12,7 mmol), trietilamina (2,22 ml, 15,8 mmol), y n-BuOH (6 ml). La suspensión de reacción se irradió a 170° C durante 3 horas. Se eliminó a vacío el nBuOH. Se añadió EtOAc (20 ml) a la mezcla bruta y se lavó con agua (20 ml). Se extrajo de nuevo la fase acuosa (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc:hexanos (1:1) dando 6-bromo-N²-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)-pirazin-2,3-diamina (2,11 g, rendimiento del 84%).

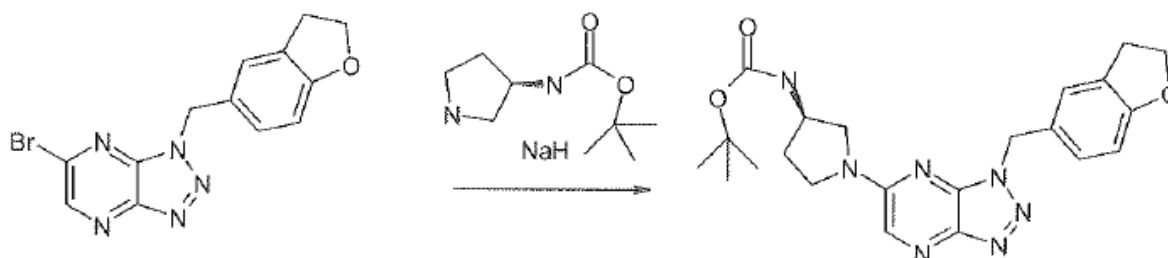
30

Procedimiento 14:



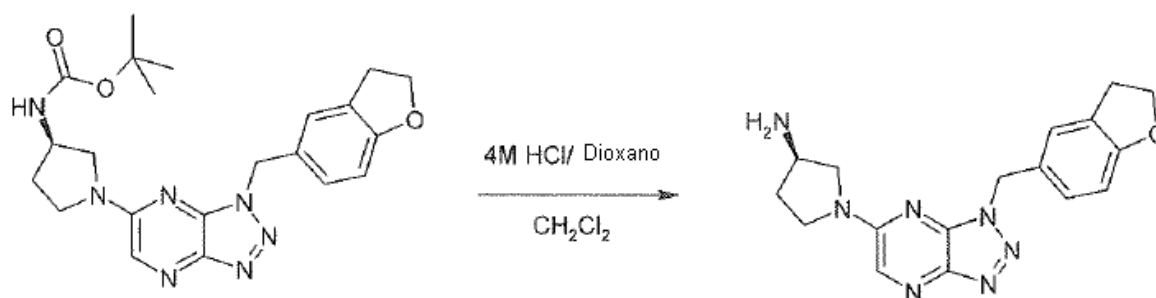
5 Se añadió a una solución de 6-bromo-N²-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-pirazin-2,3-diamina (1,0 g, 3,12 mmol) en AcOH:H₂O (8 ml:8 ml) la solución de NaNO₂ (2,12 g, 31,2 mmol) en agua (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se calentó a 65° C durante 16 horas. Se eliminaron los disolventes y luego se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc:hexanos proporcionando 6-bromo-1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (543 mg, rendimiento del 52%).

10 Procedimiento 15:



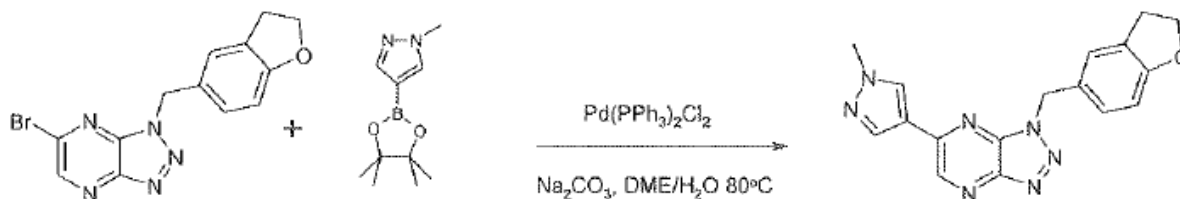
15 Se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (37 mg, 0,165 mmol) en DMF anhidra (2 ml) NaH (60% en aceite, 7 mg, 0,18 mmol). Se agitó la solución a 23° C durante 15 minutos. Se añadió 6-bromo-1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (50 mg, 0,15 mmol) y se sometió a microondas la solución de reacción a 100° C durante 30 minutos. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron los extractos combinados con Na₂SO₄, y se concentraron proporcionando éster terc-butílico de ácido ((R)-1-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirrolidin-3-il)carbámico (67 mg, rendimiento del 99%).

Procedimiento 16:



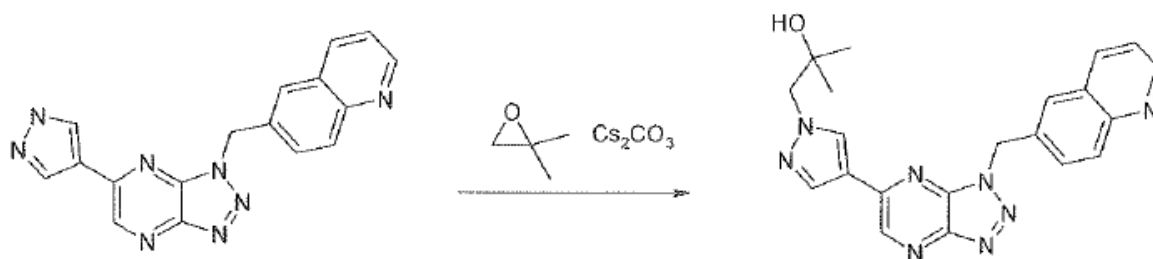
20 Se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido ((R)-1-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirrolidin-3-il)carbámico (67 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) HCl 4M/dioxano gota a gota (2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se decantó la fase orgánica y se purificó el sólido bruto con una HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo-agua que tiene 0,1% de ácido acético proporcionando 61 mg de (R)-1-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirrolidin-3-ilamina como la sal acetato (rendimiento del 99%).

Procedimiento 17:



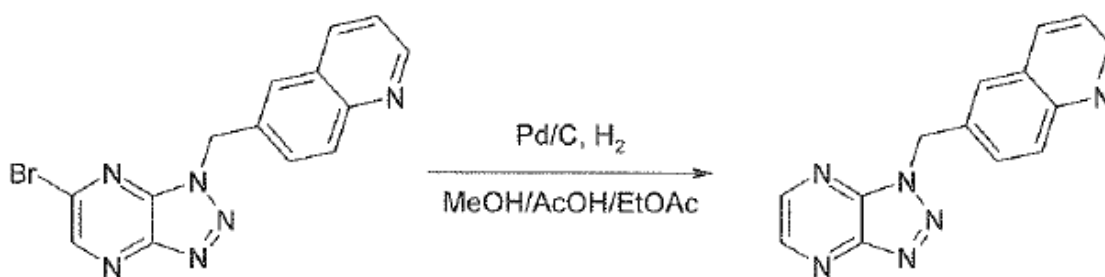
5 Se añadió a una solución de 6-bromo-1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (50 mg, 0,15 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (34 mg, 0,165 mmol), y carbonato de sodio (48 mg, 0,45 mmol) en DME/agua (4 ml/1 ml) desgasificada con N₂ Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg, 0,008 mmol). Se desgasificó la solución de reacción con N₂ de nuevo y se agitó durante 16 horas a 80° C. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se concentró y se purificó con una HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo-agua que presenta 0,1% de ácido acético dando 1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (12 mg, rendimiento del 24%).

10 Procedimiento 18:



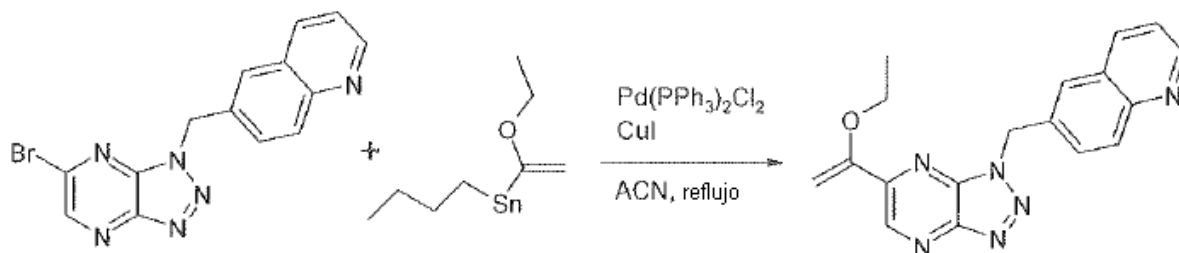
15 Se añadió a una suspensión de 6-[6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina (50 mg, 0,15 mmol) y Cs₂CO₃ (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) 2,2-dimetil-oxirano. Se agitó la reacción a 80° C durante 16 horas. Se purificó luego la reacción con una HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo-agua que presenta 0,1% de ácido acético dando 2-metil-1-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol (13 mg, rendimiento del 22%).

Procedimiento 19:



20 Se desgasificó una solución de 6-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (200 mg, 0,586 mmol) en MeOH (10 ml):AcOH (1 ml):EtOAc (1 ml) 3 veces con nitrógeno. Se añadió a esta solución Pd/C (20 mg). Se añadió un globo que contiene hidrógeno mediante una jeringuilla y se dejó agitar la reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. No se completó la reacción y se añadió más Pd/C (20 mg) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción cuando la CLEM mostró una relación de 1:1 (producto: material de partida). Se filtró la reacción sobre celite y se lavó con EtOAc (50 ml). Se concentró la solución filtrada y se purificó por cromatografía
25 en columna de gel de sílice Biotage con EtOAc: hexanos dando 30 mg del producto 6-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil-quinolina (rendimiento del 20%).

Procedimiento 20:



5 Se añadió a una solución de 6-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (2 g, 5,86 mmol) en ACN (47 ml) (desgasificado 3 veces con nitrógeno) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (205 mg, 0,293 mmol), CuI (167 mg, 0,879 mmol) y butil-(1-etoxi-vinil)-estannano (5,9 ml, 17,59 mmol). Se sometió la reacción a reflujo durante 4 horas hasta que CL-EM mostró producto completo. Se filtró la reacción sobre un lecho de celite y se lavó con éter (100 ml). Se lavó la solución con agua (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc: hexanos dando 1,05 g del producto 6-[6-(1-etoxi-vinil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina (rendimiento del 55%).

10 Procedimiento 21:



15 Se añadió gota a gota a una solución de 6-[6-(1-etoxi-vinil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina (1,0 g, 3,00 mmol) en ACN (50 ml) HCl 2 N. Se sometió la reacción a reflujo durante 1 hora, y luego se neutralizó con NaHCO₃. Se extrajo la solución con EtOAc (3 x 100 ml) dando el producto 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanona (950 mg, rendimiento del 99%).

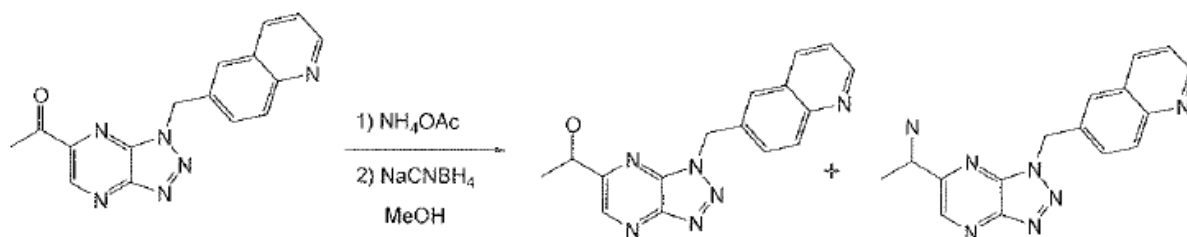
Procedimiento 22:



20 Se añadió a una solución de 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanona (100 mg, 0,33 mmol) en THF, MeMgBr (0,260 ml, 0,362 mmol, 1,4 M en tolueno/THF) a 0° C. Se dejó agitar la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. La CL-EM mostró una relación 1:1 (cetona: alcohol), de modo que se añadió otro equivalente de MeMgBr y se agitó la reacción durante unas 16 horas más. Se concentró la reacción bruta y se purificó por HPLC en C-18 preparativa de fase inversa con elución de ACN-H₂O con 0,1% de ácido acético dando 2-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-propan-2-ol (4 mg, rendimiento del 4%).

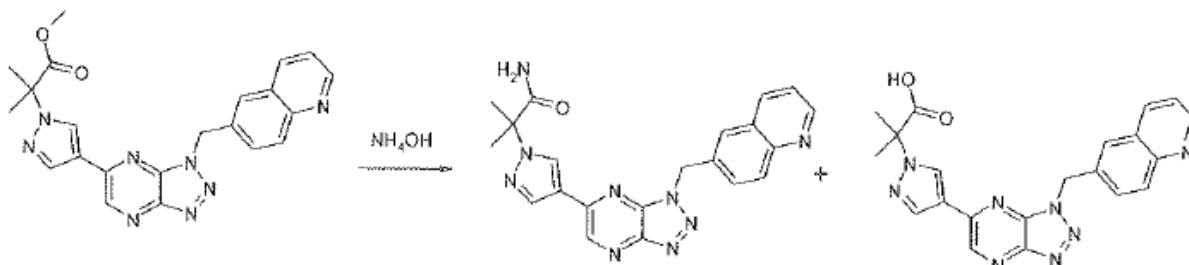
25

Procedimiento 23:



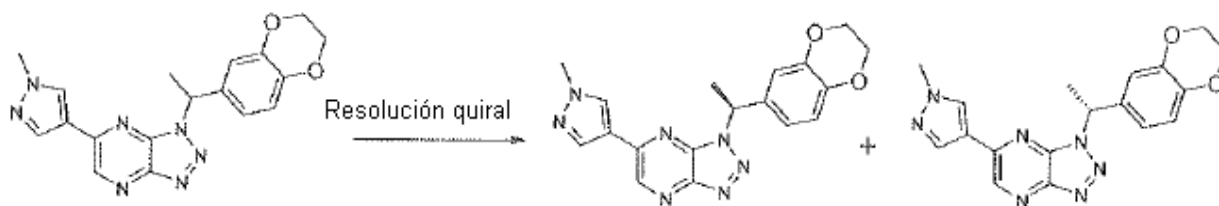
5 Se añadió a una solución de 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanol (150 mg, 0,493 mmol) en MeOH (5 ml), acetato de amonio (76 mg, 0,987 mmol). Se agitó la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (62 mg, 0,987) y se calentó la reacción hasta 70° C durante 16 horas. CL-EM mostró relación de aproximadamente 1:1 de alcohol y amina. Se concentró y purificó la reacción por una HPLC preparativa en C-18 de fase inversa eluyendo con ACN-H₂O que tiene 0,1% de ácido acético dando 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanol (70 mg) y 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etilamina (20 mg).

10 Procedimiento 24:



15 Se irradió una suspensión de éster metílico del ácido 2-metil-2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propiónico (50 mg, 0,116 mmol) en hidróxido de amonio (2 ml) a 100° C en un microondas durante 30 minutos dando la amida primaria y ácido carboxílico (relación 1:1). Se concentró la reacción y se purificó por HPLC Dioxnax dando 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida (20 mg) y ácido 2-metil-2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propiónico (25 mg).

Procedimiento 25:

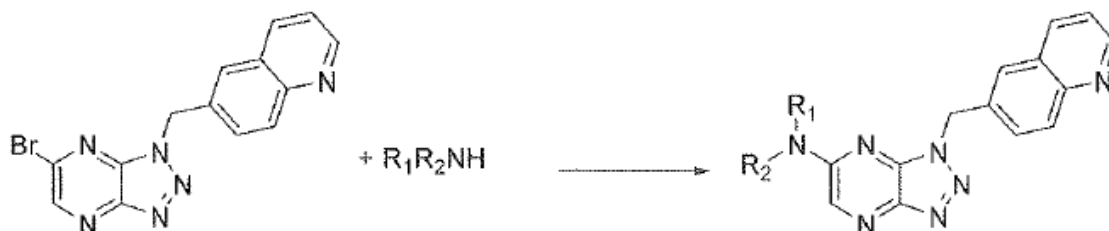


20 Se purificó 1-[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina racémica mediante una columna quiral (columna Chiralpak IA 4,6 x 250 mm 5u) eluyendo con MeOH al 50% y un caudal de 2,5 ul/min dando 1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina con una rotación óptica de 0,146° en diclorometano (5,6 mg/ml) y 1-[(R)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina con una rotación óptica de 0,26° en diclorometano (9,32 mg/ml).

25

30

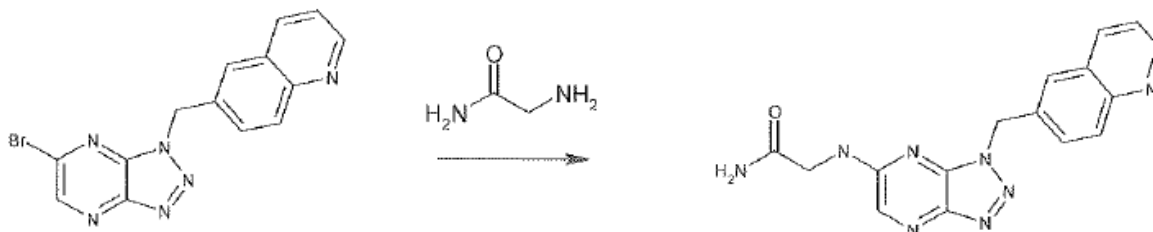
Procedimiento 26:



- 5 En una caja sellada con guantes se añadió lo siguiente a un tubo de reacción Personal Chemistry Microwave de 2,0 ml: una barra agitadora triangular, la solución de heterohaluro apropiada en NMP (320 μ l, 80 μ mol, 1,0 eq., 0,25 M), la amina apropiada en NMP (640 μ l, 160 μ mol, 2,0 eq., 0,25 M) y una solución de TEA en NMP (240 μ l, 120 μ mol, 1,5 eq., 0,5 M). Se selló el tubo de microondas con un septo, y se calentaron fuera de la caja sellada con guantes las mezclas de reacción en un sintetizador Personal Chemistry Microwave durante 15 minutos a 80° C para aminas secundarias y durante 45 minutos a 80° C para aminas primarias. Se transfirieron las mezclas de reacción a un tubo de ensayo de 10 x 75 mm. Se lavaron los tubos de microondas con DMF (0,5 ml) y la DMF de lavado se combinó con el material originalmente transferido. Se eliminaron los disolventes y se reconstituyeron los residuos en DMSO.

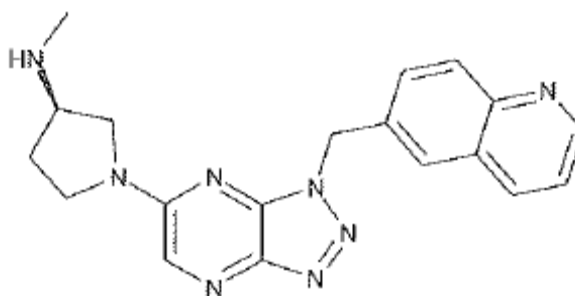
Procedimiento 27:

Síntesis de N-2-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]glicinamida

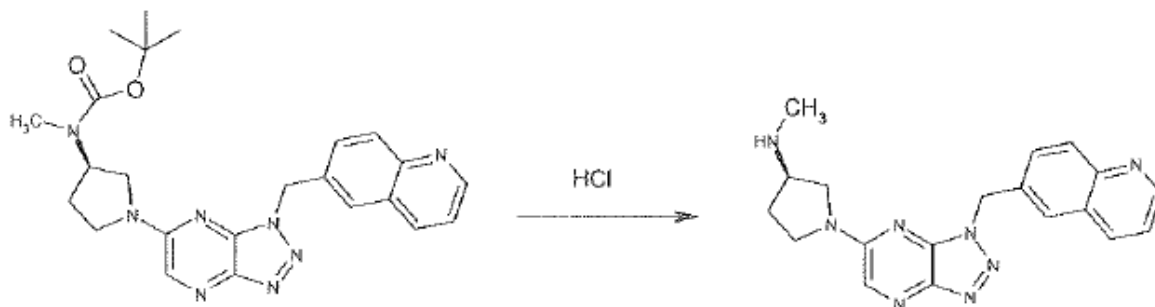


- 15 Se calentó una mezcla de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, (100, 0,293), trietilamina (123 μ l, 0,879 mmol), clorhidrato de aminoacetamida (49 mg, 0,44 mmol) en 2-propanol (3,0 ml) en el microondas a 100° C durante 10 minutos, luego 120° C durante 10 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se filtró. Se purificó el precipitado por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 12 M eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,1-10%) dando el compuesto del título (20 mg, 20%).

- 20 Síntesis de (3R)-N-metil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-amina



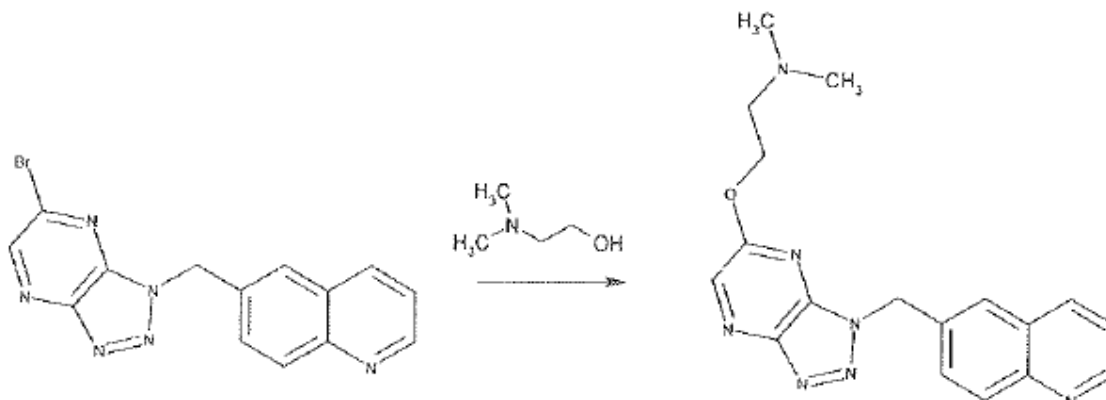
Etapa 3:



- 5 Se añadió a una solución enfriada (0° C) de metil((3R)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (101 mg, 0,219 mmol) en diclorometano (2,2 ml), ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 1,10 ml, 4,39 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente a medida que se iba fundiendo el baño de hielo, se agitó durante 3 horas, luego se diluyó con diclorometano (20 ml). Se lavó la solución orgánica con bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se separó. Se extrajo la solución acuosa con diclorometano (3 x 20 ml) y se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 12M eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,1-3,5%) dando el compuesto del título como la base libre que se transformó en la disal de ácido clorhídrico (56 mg, 63%).

Procedimiento 28:

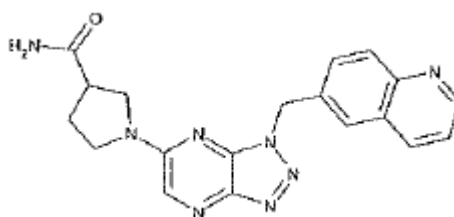
Síntesis de N,N-dimetil-2-[[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]oxi]etanamina



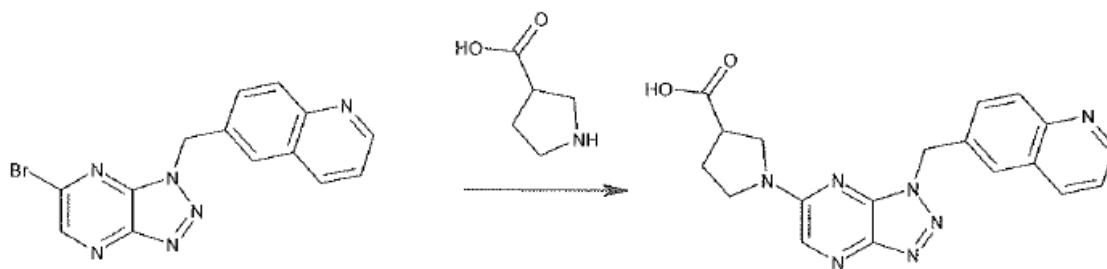
- 15 Se calentó una mezcla de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, (100, 0,293), trietilamina (123 μ l, 0,879 mmol), N,N-dimetiletanolamina (959 μ l, 0,586 mmol) en n-butanol (3,0 ml) en el microondas a 120° C durante 20 minutos, luego se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 25S eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,1-5%) dando el compuesto del título (75 mg, 74%).

20 Procedimiento 29:

Síntesis de 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-carboxamida



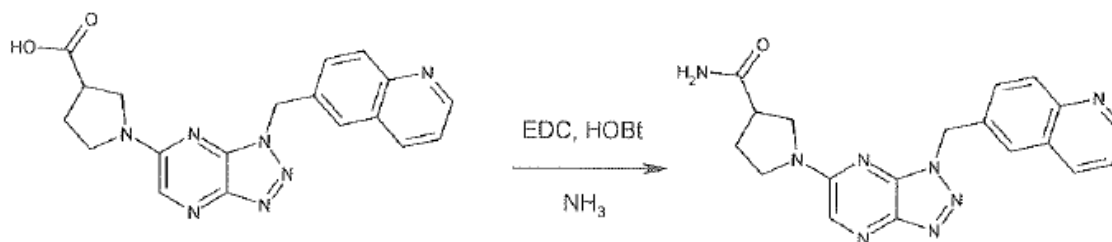
Etapa 1:



5 Se calentó una mezcla de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (350 mg, 1,03 mmol), carbonato de potasio (436 mg, 3,16 mmol) y ácido 3-pirrolidincarboxílico (236 mg, 2,05 mmol) en n-butanol (10,0 ml) en el microondas a 120° C durante 60 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 25S eluyendo con cloroformo que contiene ácido acético al 0,1%/metanol (0,5-7%) dando ácido 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-carboxílico (152 mg, 39%).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,72 - 2,81 (m, 1H), 2,81 - 2,91 (m, 1H), 3,77 - 3,87 (m, 1H), 4,12 - 4,31 (m, 2H), 4,32 - 4,44 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 8,12 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 8,35 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 8,53 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,59 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,95 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1H), 9,48 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 12,97 (s, 1H).

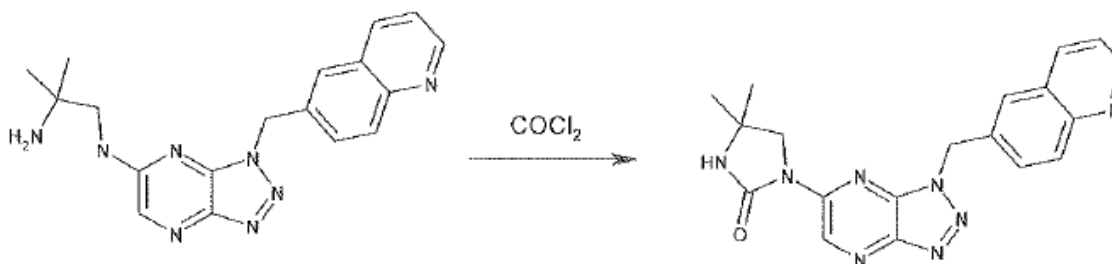
Etapa 2:



15 Se añadió a una solución de ácido 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-carboxílico (143 mg, 0,328 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (93 mg, 0,69 mmol) en DMF (4,0 ml), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (132 mg, 0,690 mmol) seguido de N-metilmorfolina (159 µl, 1,31 mmol). Se agitó la solución resultante durante 4 horas a temperatura ambiente luego se añadió amoníaco (7 N en metanol, 234 µl, 1,64 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. Se añadió a la reacción más 1-hidroxibenzotriazol hidratado, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y N-metilmorfolina y se agitó la solución durante 1 hora a temperatura ambiente luego se añadió amoníaco (0,5 N en dioxano). Después de 6 horas se diluyó la solución con metil-terc-butiléter (100 ml) y se lavó la solución orgánica con bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Se combinaron las fases acuosas combinadas y se liofilizaron. Se suspendieron los sólidos resultantes en metanol: cloroformo 1:1, se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 40S eluyendo con cloroformo/amoniaco metanólico 7 N (0,1-6%) dando el compuesto del título como la mezcla racémica (86 mg, 70%). Se separó la mezcla por cromatografía SCF dando los enantiómeros puros en ee del 100% (pico 1, 37%; pico 2, 42%).

Procedimiento 30:

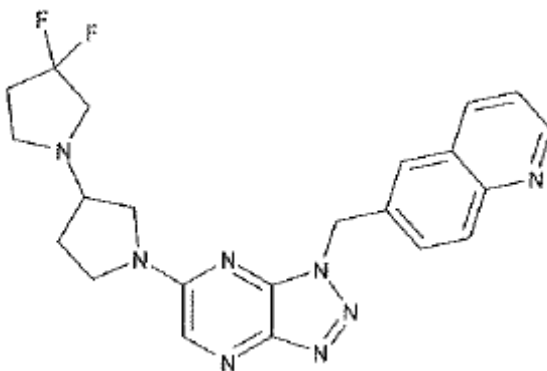
30 Síntesis de 4,4-dimetil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]imidazolidin-2-ona



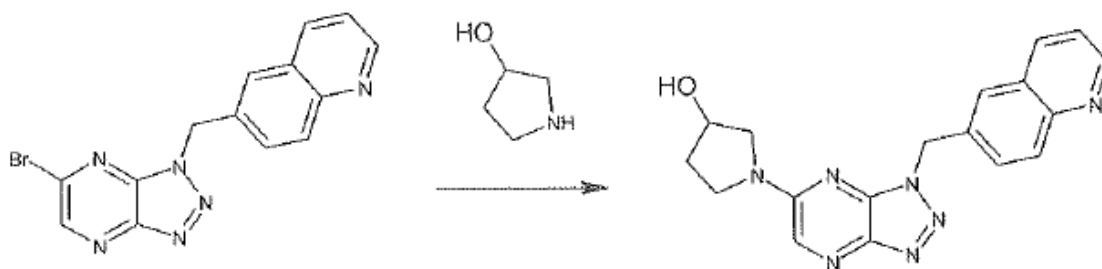
Se añadió a una solución enfriada (0° C) de 2-metil-N-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]propan-1,2-diamina (80 mg, 0,19 mmol) en THF (2,0 ml) y dimetilacetamida (1,0 ml), fosgeno (20% en tolueno, 110 µl, 0,21 mmol). Después de 1 hora se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 25S eluyendo con cloroformo/acetato de etilo (35-95%) dando el compuesto del título (37 mg, 52%).

Procedimiento 31:

Síntesis de 6-[[6-(3,3-difluoro-1,3'-bipirrolidin-1'-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil]quinolina



Etapa 1:



10

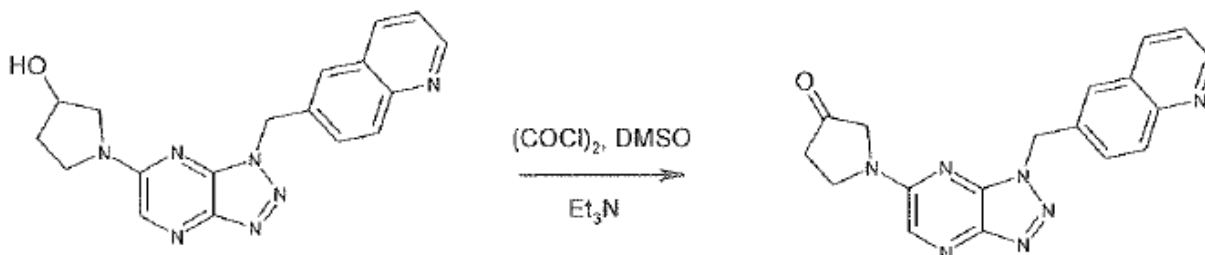
Se calentó una mezcla de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (5,00 g, 14,7 mmol), pirrolidin-3-ol (2,55 g, 29,3 mmol) y trietilamina (4,09 ml, 29,3 mmol) en 2-propanol (32 ml) en el microondas durante 30 minutos a 70° C en dos viales. Se combinaron las mezclas de reacción y se concentraron. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en tres lotes (2 columnas 40 M y 1 columna 40S) eluyendo con cloroformo/metanol (0,1-8%). Se disolvió el sólido resultante en cloroformo que contiene metanol al 0,1% (810 ml) y se lavó con agua y agua: salmuera 1:1, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró dando 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol (5,08 g, 99%).

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,93 – 1,99 (m, 1H), 2,02 - 2,07 (m, 1H), 3,49 – 3,57 (m, 1H), 3,61 – 3,73 (m, 3H), 4,39 – 4,50 (m, 1H), 5,04 – 5,15 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H).

20

Etapa 2:



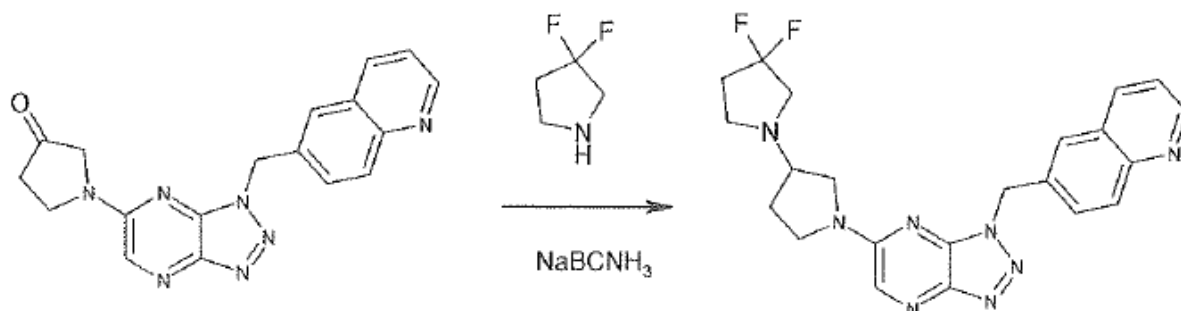
Se añadió gota a gota a una solución enfriada (-78° C) de cloruro de oxalilo (1,5 ml, 17 mmol) en diclorometano (15 ml) dimetilsulfóxido (2,45 ml, 34,5 mmol) manteniendo la T < -70° C. Después de 30 minutos se añadió una suspensión de 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol (1,00 g, 2,88 mmol) en

25

diclorometano (35 ml) manteniendo la $T < -70^{\circ}\text{C}$. Después de 1 hora y 15 minutos, se añadió lentamente trietilamina (3,61 ml, 25,9 mmol), se retiró el baño de hielo seco, y se agitó la reacción durante 2 horas. Se desactivó la reacción con agua (50 ml), se diluyó con diclorometano (150 ml) y se separó. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml) y se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 40M eluyendo con cloroformo/metanol (0,5-8%) dando 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ona (401 mg, 40%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,75 (t, $J=7,71$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J=7,58$ Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,53 (dd, $J=8,21, 4,17$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=8,72, 1,89$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,34$ Hz, 1H), 8,89 (dd, $J=4,17, 1,64$ Hz, 1H).

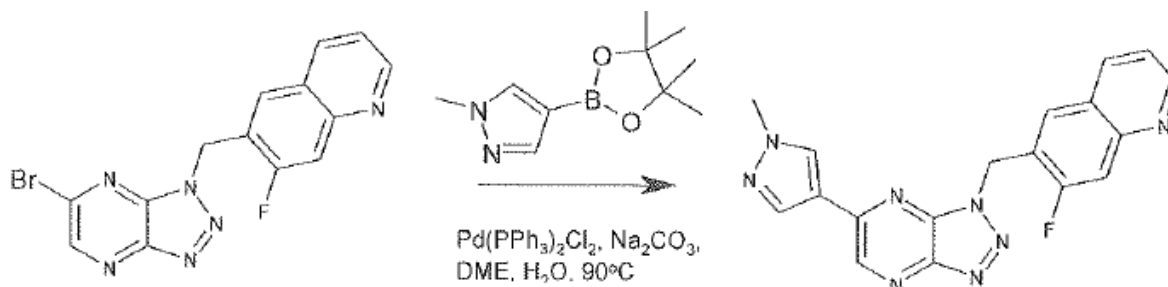
10 Etapa 3:



Se calentó una suspensión de 1-[1-(quinolin-6-ilmetil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ona (50 mg, 0,15 mmol) y 3,3-difluoropirrolidina (42 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/dimetilacetamida (1,0 ml cada uno) hasta 80°C durante 2 horas luego se añadió NaBCNH₃ (18 mg, 0,29 mmol). Después de 2 horas se enfrió la solución hasta temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 25S eluyendo con cloroformo/acetona (5-50%) seguido de una segunda columna en un cartucho 12M eluyendo con cloroformo/acetato de etilo (25-100%) dando el compuesto del título (25 mg, 40%).

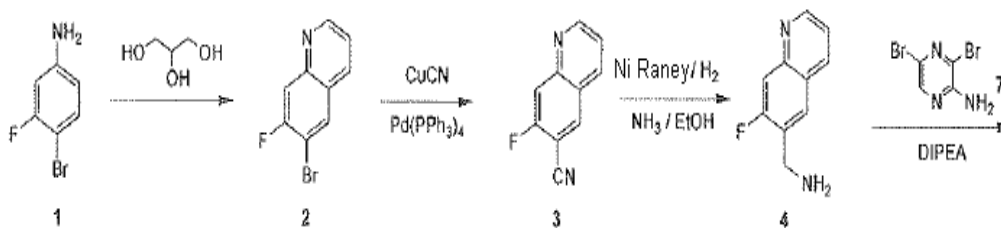
Procedimiento 32:

20 Síntesis de 7-fluoro-6-[[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil]quinolina

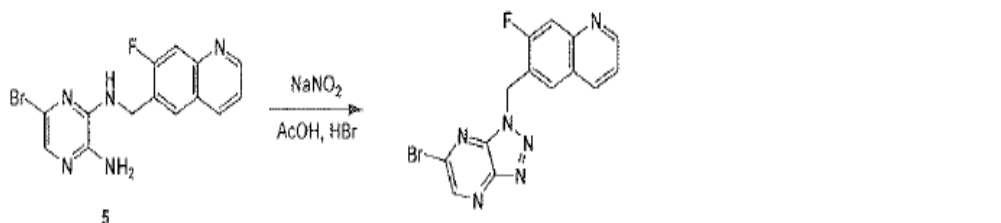


Se desgasificó una mezcla de 6-[(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]-7-fluoroquinolina (200 mg, 0,557 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)-1H-pirazol 8139 mg, 0,668 mmol, y carbonato de sodio (177 mg, 1,67 mmol) en dimetoxietano (4,8 ml) y agua (1,2 ml), alternando entre vacío y nitrógeno (5x). Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (20 mg, 0,028 mmol) y se desgasificó la mezcla de nuevo (3x). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se suspendió el precipitado en metanol/cloroformo 1:1, se filtró y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en metanol/cloroformo con ácido trifluoroacético y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 25M eluyendo con cloroformo/amoníaco 7 N en metanol (0,1-10%). Se disolvió el sólido resultante en metanol/cloroformo y se filtró a través de celite dando el compuesto del título (161 mg, 80%).

Síntesis de 6-[(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]-7-fluoroquinolina:

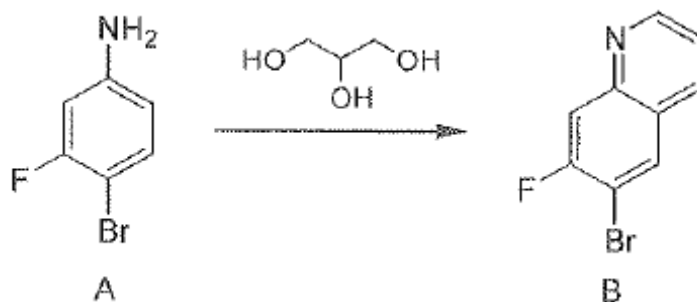


5



10

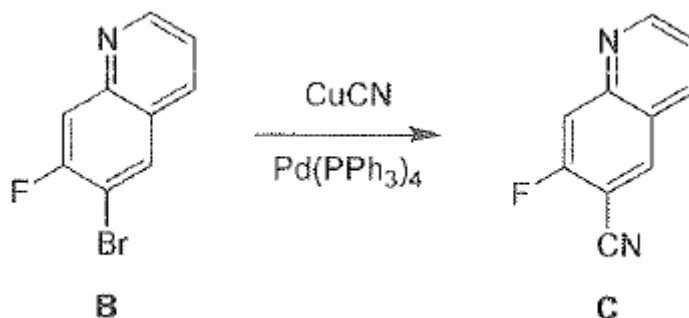
Etapa 1:



15 Se calentó una mezcla del compuesto A (90 g, 0,60 mol), glicerol (1800 g, 1,9 mol), sulfato ferroso (27 g, 0,0954 mol), nitrobenzeno (99 ml, 0,95 mol) y ácido sulfúrico concentrado (261 ml, 4,77 mol) a 130° C durante 14 horas. Se dejó enfriar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se basificó hasta pH aproximadamente 8 con solución de NH₃ al 28%. Se extrajo la mezcla resultante con CH₂Cl₂ (1000 ml x 3). Se evaporó las fases orgánicas combinadas y se secó el residuo a vacío dando el compuesto B bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo = 1:10) dando el compuesto B (56 g, 51,9%) como un sólido amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,929 (dd, 1H), 8,072 (m, 2H), 7,813 (d, 1H), 7,397 (dd, 1H).

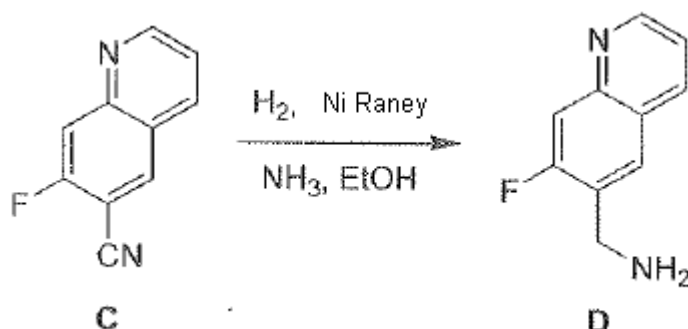
Etapa 2:



25 Se desgasificó una suspensión del compuesto B (25 g, 0,11 mol) y CuCN (12 g, 0,14 mol) en DMF (400 ml) mediante paso a su través de N₂, luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (6,5 g, 0,0056 mol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 120° C durante 12 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se evaporó DMF a vacío. Se vertió el residuo en agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (1000 ml x 2). Se evaporaron las fases orgánicas combinadas y se secó el residuo a vacío dando el compuesto bruto C, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo = 1:15) dando el compuesto C (9 g, 47,6%) como un sólido amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, MeOH) δ 9,014 (dd, 1H), 8,664 (d, 1H), 8,495 (d, 1H), 7,981 (d, 1H), 7,626 (dd, 1H).

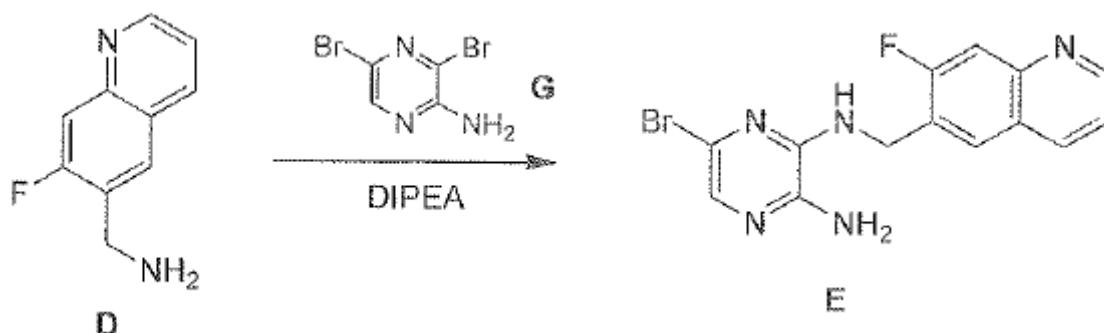
Etapa 3:



- 5 Se agitó una mezcla del compuesto **C** (18 g, 0,105 mol) y Ni Raney (40 g) en NH_3 -EtOH saturado (2 l) en 1 atm (101,33 kPa) de H_2 a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío dando el compuesto bruto **D** (17 g, 92,4%) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, MeOH) δ 8,726 (s, 1H), 8,373 (d, 1H), 7,867 (d, 1H), 7,506 (d, 1H), 7,386 (dd, 1H), 3,966 (s, 2H).

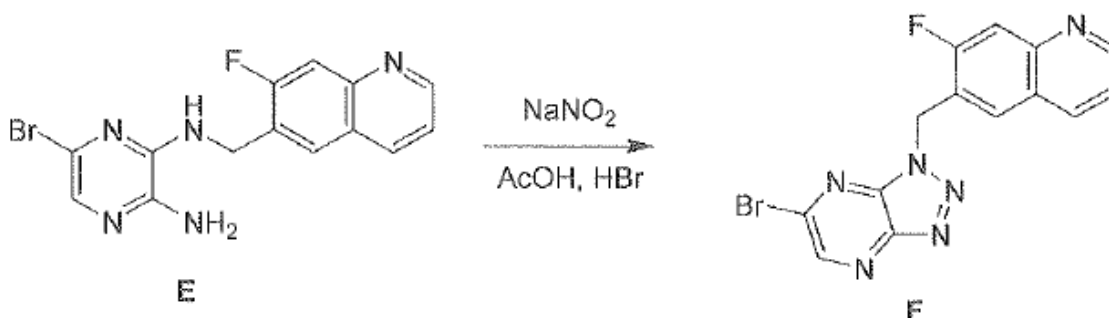
10 Etapa 4:



- 15 Se calentó una mezcla del compuesto **D** (17 g, 0,0966 mol), compuesto **G** (129 g, 0,116 mol) y DIPEA (18,6 ml, 0,106 mol) en DMF (320 ml) a 130°C durante 14 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó la DMF a vacío. Se vertió el residuo en agua helada y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío dando el compuesto **E** bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo = 1:5) dando el compuesto **E** (10 g, 29,8%) como un sólido amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, MeOH) δ 9,091 (dd, 1H), 8,920 (d, 1H), 8,339 (d, 1H), 7,908 (dd, 1H), 7,221 (s, 1H), 4,916 (d, 2H).

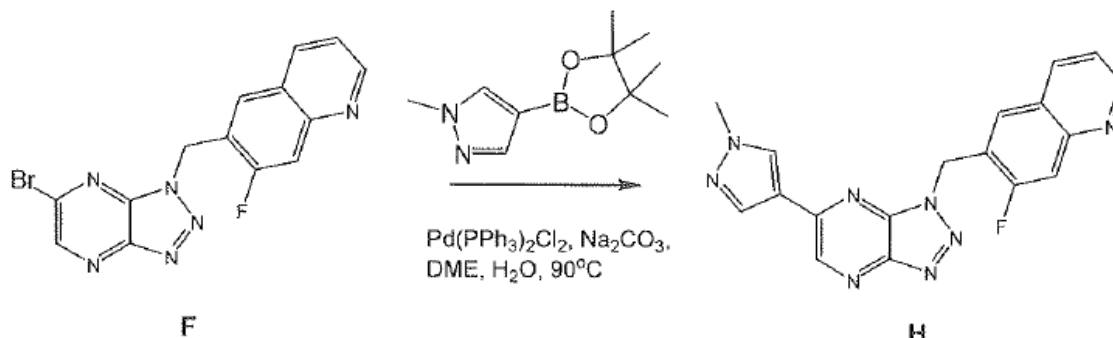
20 Etapa 5:



Se añadió gota a gota a una suspensión del compuesto E (10 g, 0,0288 mol) en AcOH (200 ml) y agua (200 ml) una solución de NaNO₂ (3 g, 0,0433 mol) en agua (5 ml) a 0° C. Después de la adición se agitó la mezcla resultante a 0° C durante 4 horas. Luego se concentró la mezcla a vacío y se añadió HBr (12 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se desactivó la mezcla de reacción mediante adición de agua (300 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con Na₂CO₃ acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío dando el compuesto F bruto. Se pre-purificó el compuesto F bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo = 1:5) y se lavó el producto con MeOH (20 ml) y se secó dando el compuesto F (3,1 g, 30,0%) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,901 (dd, 1H), 8,761 (s, 1H), 8,101 (d, 1H), 7,776 (s, 1H), 7,752 (d, 1H), 7,393 (dd, 1H), 6,107 (s, 2H).

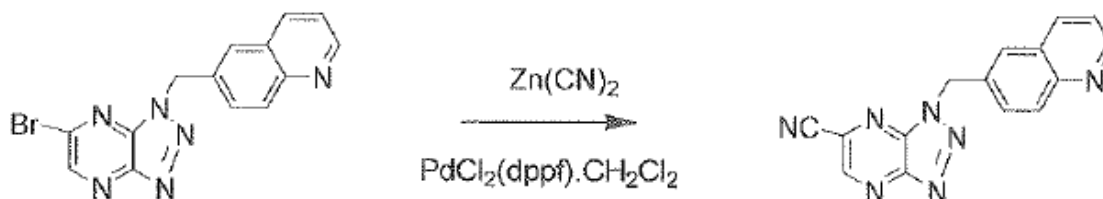
Etapla 6:



Se desgasificó una mezcla de 6-[(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]-7-fluoroquinolina (**6**) (200 mg, 0,557 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)-1H-pirazol (139 mg, 0,668 mmol) y carbonato de sodio (177 mg, 1,67 mmol) en dimetoxietano (4,8 ml) y agua (1,2 ml) mediante alternancia entre vacío y nitrógeno (5x). Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,028 mmol) y se desgasificó la mezcla de nuevo (3 x). Se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se suspendió el precipitado en metanol/cloroformo 1:1, se filtró y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en metanol/cloroformo con ácido trifluoroacético y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de purificación Horizon en una columna 25M eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,1-10%). Se disolvió el sólido resultante en metanol/cloroformo y se filtró a través de celite dando el compuesto del título (**7**) (161 mg, 80%).

Procedimiento 33:

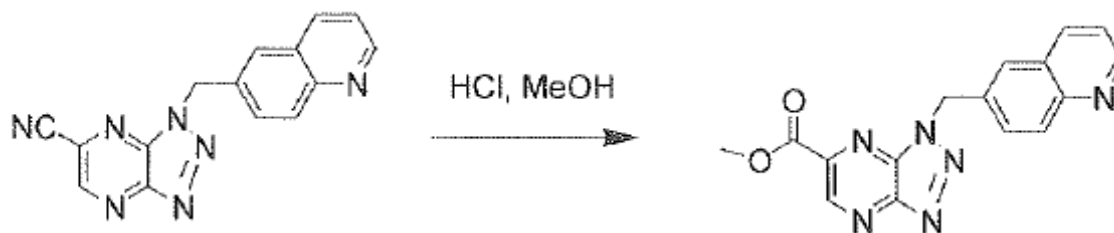
Síntesis de 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carbonitrilo



Se añadió a una suspensión de 6-[(6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina (1,0 g, 2,93 mmol) en DMAC (70 ml) cianuro de cinc (413 mg, 3,52 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción, luego se añadió PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (240 mg, 0,29 mmol) seguido de trietilamina (0,828 ml) a temperatura ambiente. Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción. Después de calentar a 85° C, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y se lavó con 5,0 ml de CH₂Cl₂. Se concentraron los disolventes a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en columna eluida con 1-3% de NH₃ 7 N en MeOH:CH₂Cl₂ dando el producto deseado (740 mg, 88%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,28 (s, 2H), 7,55 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,72, 2,15 Hz, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,33 - 8,37 (m, 1H), 8,91 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), APCI (Mz+1) 288,2.

Procedimiento 34:

Síntesis de 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carboxilato de metilo



- 10 Se saturó a una suspensión de 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carbonitrilo (280 mg, 0,975 mmol) en MeOH (17 ml), H₂O (1,0 ml), DMSO (0,1 ml) con HCl (g) a temperatura ambiente. Después de someter a reflujo durante 2,5 horas se detuvo la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes a presión reducida dando un sólido blanquecino que se diluyó luego en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturada (7 ml x 3). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (4 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron con K₂CO₃, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en columna eluida con 0-3% de NH₃ 7 N en MeOH:CH₂Cl₂ dando el producto deseado (200 mg, 64%).

Procedimiento 35:

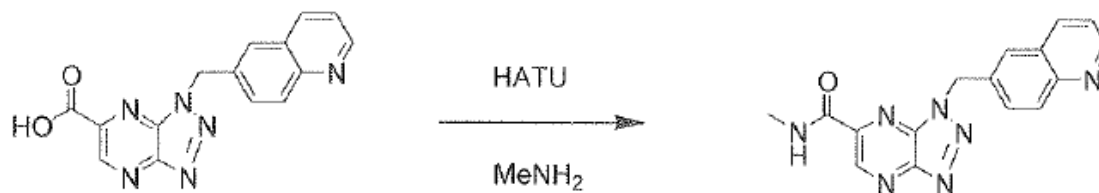
- 15 Síntesis de ácido 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carboxílico



- 20 Se añadió a una suspensión de 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,624 mmol) en THF (40 ml) enfriada hasta 5° C con baño de hielo, trimetilsilanoato de potasio (80,1 mg, 0,62 mmol). Después de agitar durante 20 minutos a 5° C se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo resultante en 7 ml de DMAC y se purificó por columna de fase inversa con 5-75% de TFA al 0,1% en H₂O y TFA al 0,1% en ACN dando el producto deseado (100 mg, 66%).

Procedimiento 36:

Síntesis de N-metil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carboxamida

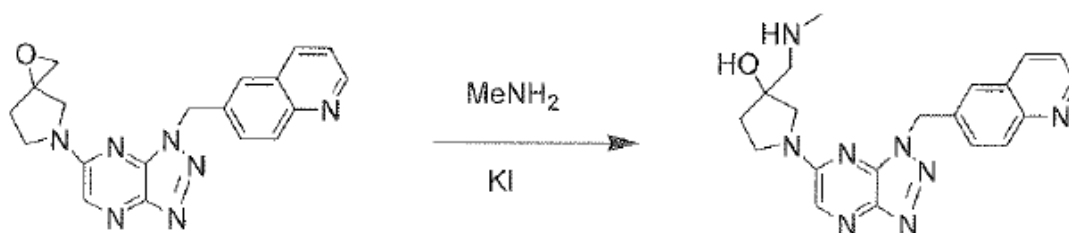


- 25 Se añadió a una solución de ácido 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carboxílico (47 mg, 0,154 mmol) en DMAC (2 ml) y N-metilmorfolina (0,202 ml, 1,84 mmol) CDMT (40,4 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, se añadió a la mezcla de reacción solución de metilamina 2 M en THF (0,153 ml, 0,31 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas se añadió a la mezcla de reacción HATU (58 mg, 0,15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió a la mezcla de reacción otros 0,2 ml de solución 2 M de metilamina en THF. Después de agitar durante 1,2 horas a temperatura ambiente se detuvo la mezcla de reacción y se purificó por fase inversa eluida con 5-75% de TFA al 0,1% en ACN: TFA al 0,1% en H₂O dando el producto deseado (10 mg, 20%).

Procedimiento 37:

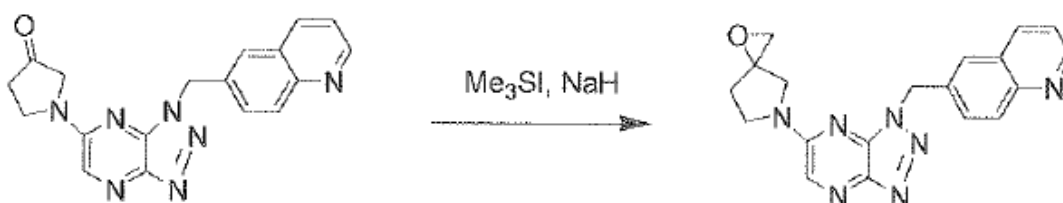
Síntesis de 3-[(metilamino)metil]-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidina-3-ol

35



Se añadió a una solución de 6-[[6-(1-oxa-5-azaespiro[2,4]hept-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl]metil]quinolina (130 mg, 0,36 mmol) en MeOH:DMSO 2:1 (3 ml), metilamina (24,7 mg, 0,80 mmol) y yoduro de potasio (300,4 mg, 1,81 mmol) a temperatura ambiente. Después de calentar a 80° C durante 3,5 horas, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en columna eluida con 0-5% de NH₃ 7 N en MeOH:CH₂Cl₂ dando el producto deseado (35 mg, 25%).

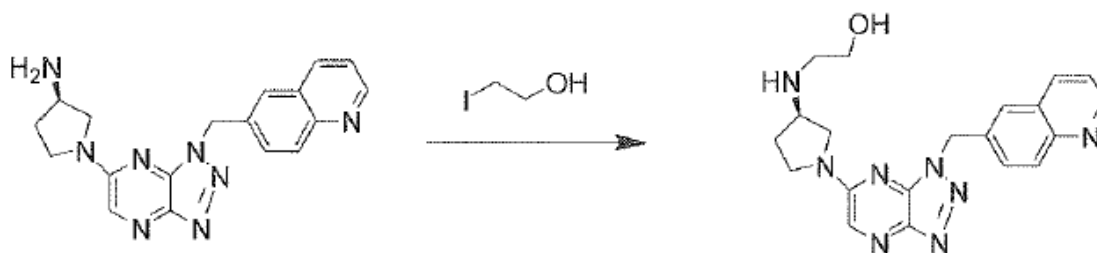
Preparación de 6-[[6-(1-oxa-5-azaespiro[2,4]hept-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl]metil]quinolina:



Se añadió a un matraz seco a la llama 3N de fondo redondo equipado con un termómetro y un condensador NaH al 95% (69 mg, 2,69 mmol) y DMSO anhidro (5,0 ml). Después de agitar durante 2 minutos a temperatura ambiente y a 70° C durante 45 minutos, se enfrió la mezcla de reacción hasta 3° C y se añadió una solución de yoduro de trimetilsulfonio (504,1 mg, 2,47 mmol) en DMSO (3,6 ml). Después de agitar durante 30 minutos a 3° C se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una suspensión de 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pirrolidin-3-ona (200 mg, 0,58 mmol) en THF:DMSO 1:1 (16 ml). Después de agitar a 0° C durante 3 horas se vertió la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 60 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en columna eluida con 10% de MeOH:CH₂Cl₂ dando el producto deseado (130 mg 63%).

Procedimiento 38:

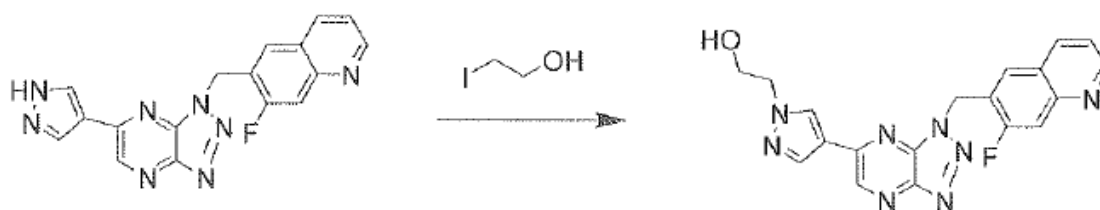
Síntesis de 2-((3R)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pirrolidin-3-yl)amino)etanol



Se añadió a una solución de ((3R)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pirrolidin-3-yl)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,672 mmol) en DMF anhidra (2,0 ml), NaH al 95% (25,4 mg, 1,01 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió a la mezcla de reacción yodoetanol (288,9 mg, 1,68 mmol). Después de agitar a 70° C durante 16 horas se añadió a la mezcla de reacción yodoetanol (288,9 mg, 1,68 mmol). Después de agitar a 90° C durante 7 horas y a 105° C durante 32 horas, se desactivó la mezcla de reacción con agua y se filtró. Se extrajo el eluyente con EtOAc:tolueno 2:1 (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica con K₂CO₃, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo resultante en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadieron TFA (0,5 ml) y MeOH (1 gota de pipeta). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo resultante por columna de fase inversa eluida con TFA al 0,1% en CAN: agua dando el producto deseado (1,6 mg).

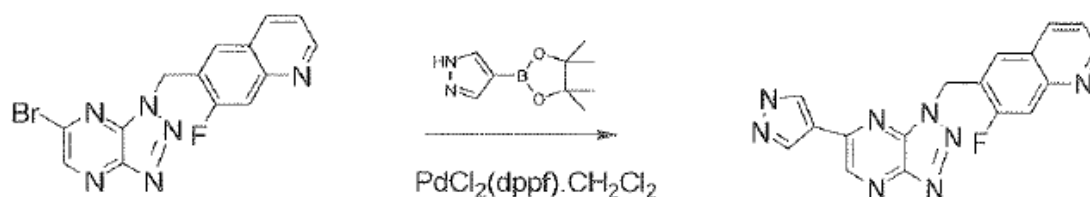
Procedimiento 39:

Síntesis de 2-(4-{1-[(7-fluoroquinolin-6-yl)metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]-1H-pirazol-1-yl)etanol



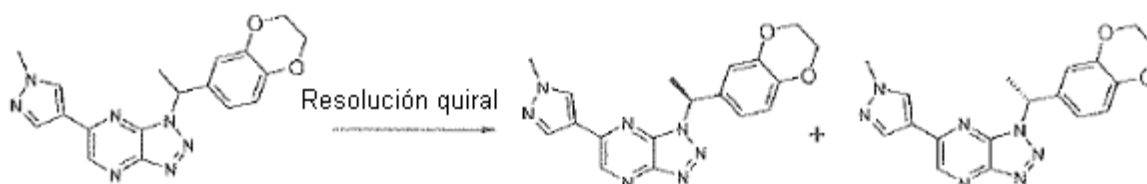
Se combinaron 7-fluoro-6-[[6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl]metil]quinolina (95 mg, 0,274 mmol) con 2-yodoetanol (378 mg, 2,198 mmol), K_2CO_3 (75,8 mg, 0,548 mmol), DMAC (95 ml) y se calentaron en un microondas a 120° C durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en columna eluída con 0-5% de MeOH:CH₂-Cl₂ dando el producto deseado como un sólido (33,9 mg, 31%).

Preparación de 7-fluoro-6-[[6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl]metil]-quinolina.



Se añadió a una suspensión de 6-[[6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl]metil]-7-fluoroquinolina (250 mg, 0,696 mmol) y éster terc-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pirazol-1-carboxílico (225 mg, 0,766 mmol) en dimetoxietano (8,0 ml), CsF (317 mg, 2,09 mmol) y agua (1,05 ml) a temperatura ambiente. Después de desgasificar varias veces, se añadió a la suspensión complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (II) 1:1 con CH₂Cl₂ (25,5 mg, 0,04 mmol) y se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción. Después de agitar a 85° C durante 16 horas se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se filtró. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), EtOAc (1 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó con K₂CO₃, se filtró y se combinó con el sólido filtrado inicialmente, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluída con 0-7% de CH₂Cl₂:MeOH dando el producto deseado (220 mg 91%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 6,18 (s, 2 H), 7,53 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 2 H) 7,84 (d, J=11,37 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,41 - 8,46 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,92 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

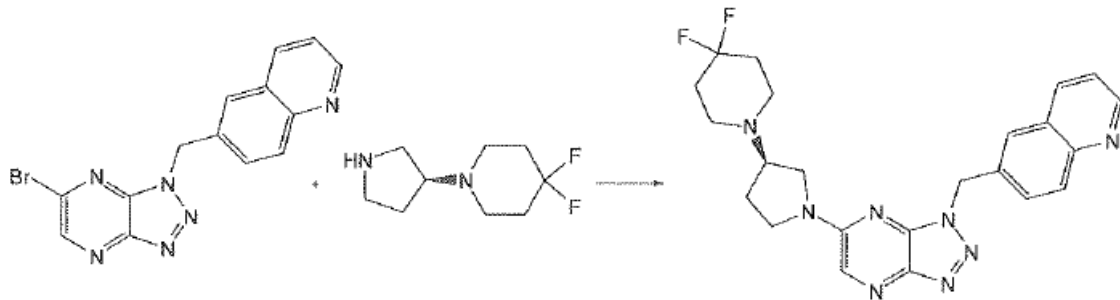
Procedimiento 40:



Se purificó 1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina racémica con una columna quiral (columna Chiralpak IA 4,6 x 250 mm 5μ) eluyendo con MeOH al 50% y un caudal de 2,5 μl/min dando 1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina con una rotación óptica de 0,146° en diclorometano (5,6 mg/ml) y 1-[(R)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina con una rotación óptica de 0,26° en diclorometano (9,32 mg/ml).

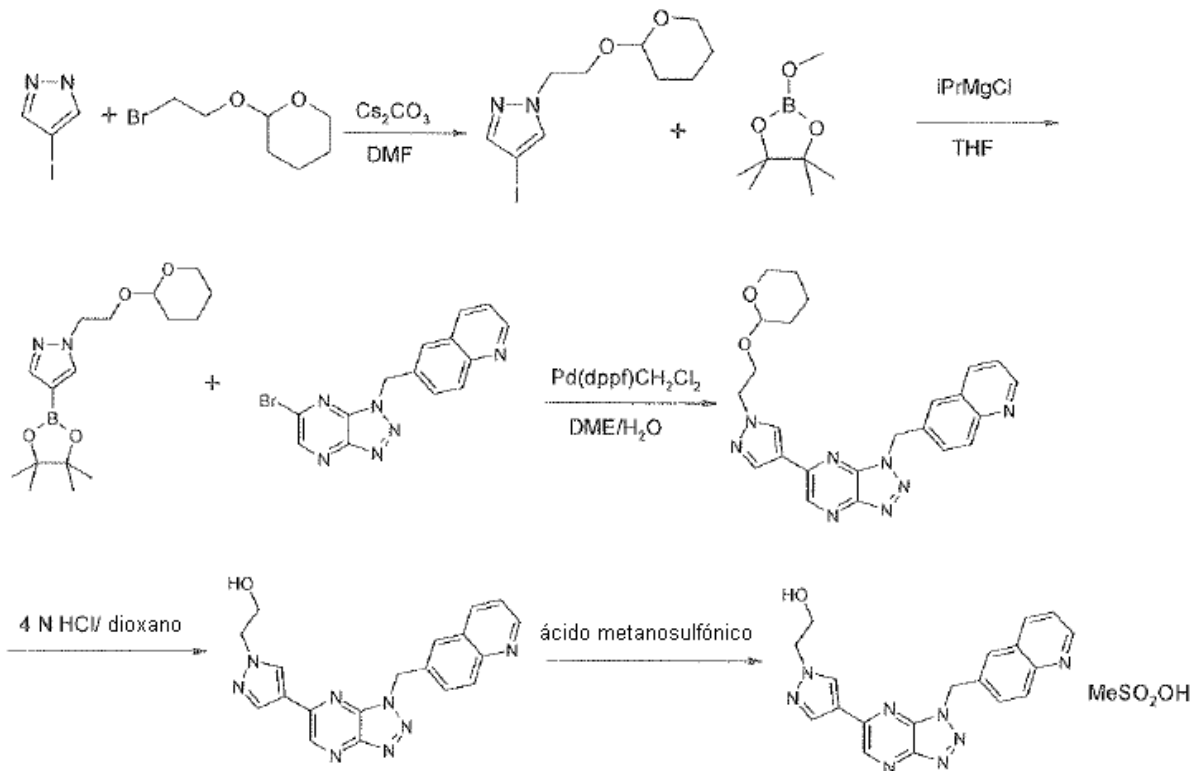
35

Procedimiento 41:

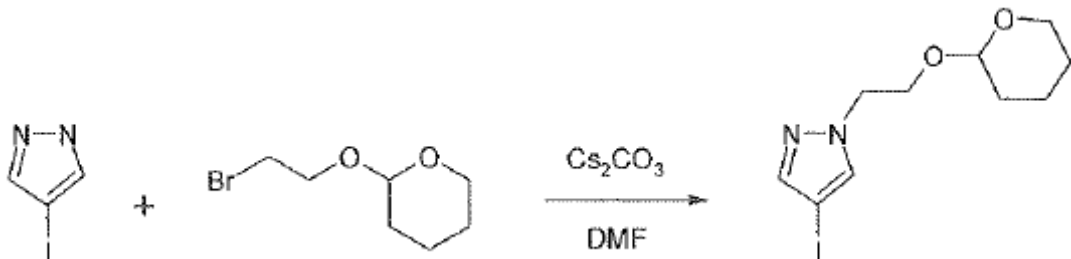


5 Se añadió a una solución de 6-[(6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina (100 mg, 0,29 mmol) en DMF anhidra (2,0 ml), 4,4-difluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]piperidina (61,2 mg, 0,32 mmol) y K_2CO_3 (202,5 mg, 1,46 mmol). Después de agitar a $100^\circ C$ durante 16 horas se filtró la mezcla de reacción y se purificó el residuo resultante usando columna de fase inversa eluyendo con acetonitrilo en agua y ácido trifluoroacético. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido (80,4 mg).

Procedimiento 42:

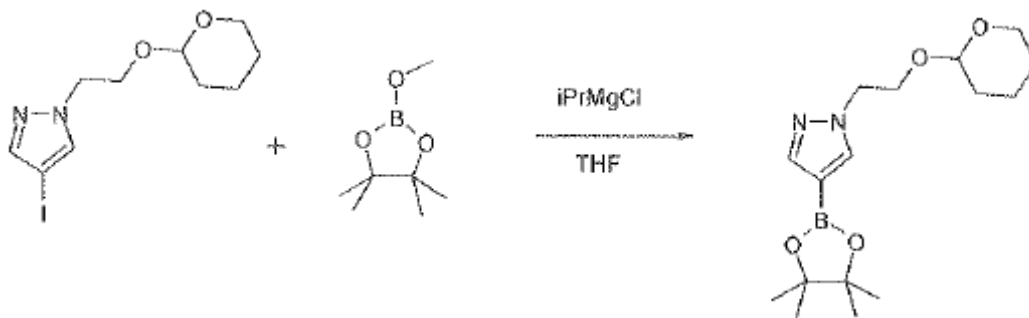


10 Etapa 1:



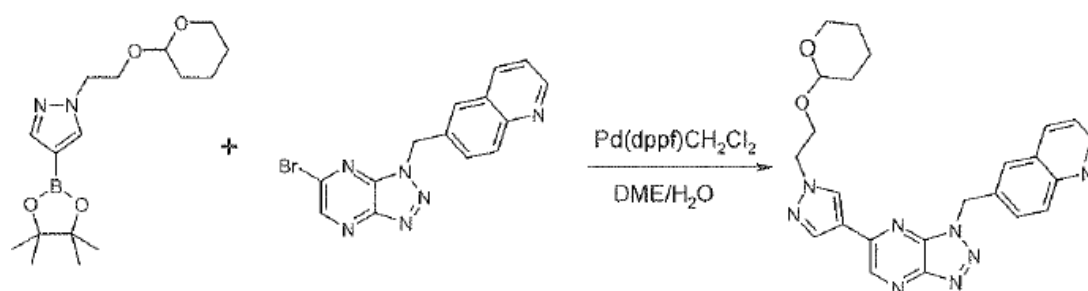
En un matraz de fondo redondo se añadió 4-yodopirazol (10,22 g, 52,70 mmol), Cs₂CO₃ (20,6 g, 63,2 mmol) y DMF anhidra (100 ml). Se agitó la suspensión a 23° C durante 5 minutos, se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (9,95 ml, 63,2 mmol) y se agitó la reacción a 70° C durante 16 horas. Después de enfriar se añadió EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) a la reacción. Se recogió la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando un aceite pardo oscuro. Se purificó el producto bruto en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos dando 4-yodo-1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol como aceite amarillo (14,78 g, rendimiento del 87%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,25 - 4,35 (m, 2H), 3,81 - 3,96 (m, 1H), 3,66 - 3,75 (m, 1H), 3,45 - 3,57 (m, J=2,83 Hz, 1H), 3,32 - 3,40 (m, 1H), 1,34 - 1,71 (m, 6H).

10 Etapa 2:



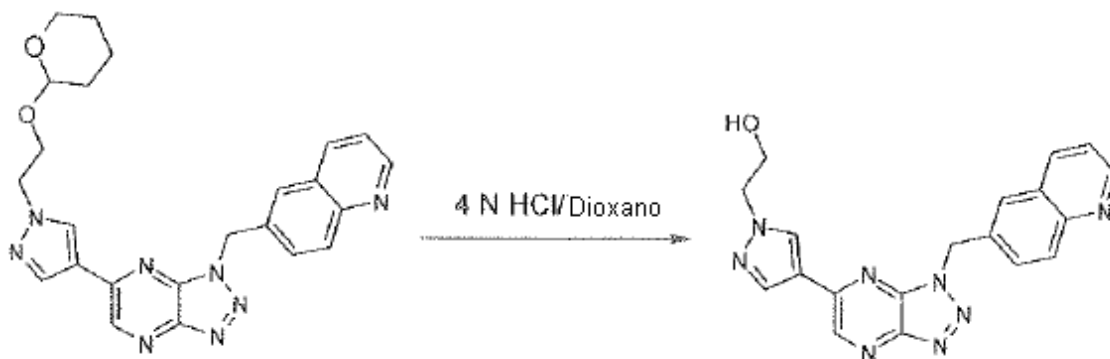
Se añadió a una solución de 4-yodo-1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol (1,0 g, 3,1 mmol) en THF anhidro (8 ml), iPrMgCl (2M en THF, 3,10 ml, 6,21 mmol) a 0° C gota a gota en nitrógeno. Se agitó la reacción durante 1 hora a 0° C en nitrógeno. Se añadió a la solución 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,736 g, 4,66 mmol) a 0° C y la solución resultante amarilla se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente en nitrógeno. Se desactivó la reacción con solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y solución de NH₄Cl acuosa saturada (10 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando el producto bruto como aceite amarillo. Se purificó el aceite en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc y hexanos dando 1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como aceite transparente (800 mg, rendimiento del 80%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 4,26 - 4,33 (m, 2H), 3,86 - 3,90 (m, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 1H), 3,45 - 3,57 (m, 1H), 3,33 - 3,39 (m, 1H), 1,33 - 1,70 (m, 6H), 1,24 (s, 12H).

Etapa 3:



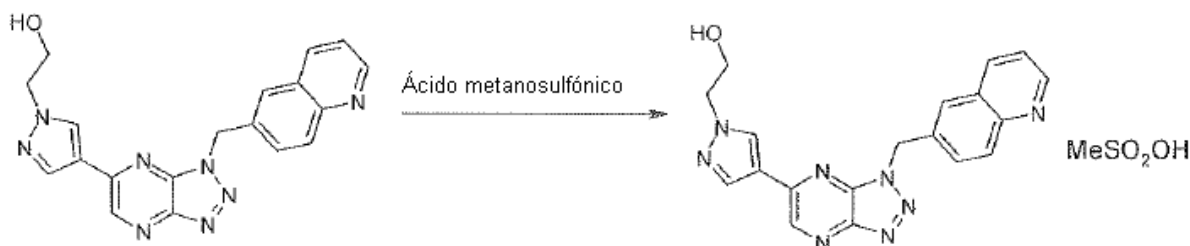
Se añadió a una solución de 6-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (845 mg, 2,48 mmol) en DME (16 ml), 1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (800 mg, 2,48 mmol) y Cs₂CO₃ (2,42 g, 7,43 mmol) en H₂O (4 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción y se cargó con nitrógeno tres veces. Se añadió el catalizador de paladio Pd(dppf)·CH₂Cl₂ (101 mg, 0,124 mmol), se desgasificó la mezcla de reacción, se cargó con nitrógeno tres veces y se agitó durante 16 horas a 80° C en nitrógeno. Después se filtró la mezcla de reacción sobre un lecho de Celite y se lavó con EtOAc (50 ml) y agua (25 ml). Se extrajo el filtrado con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto con una cromatografía en columna de gel de sílice Biotage (40+S, 0-50% de EtOAc/hexanos 5CV (volumen de columna), 50-100% de EtOAc/hexanos 10CV, 100% de EtOAc 10CV) dando 6-(6-{1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (910 mg, rendimiento del 81%) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,82 - 8,95 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 - 8,45 (m, 2H), 7,92 - 8,08 (m, 2H), 7,77 - 7,90 (m, 1H), 7,53 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1 H), 6,15 (s, 2H), 4,49 - 4,62 (m, 2H), 4,30 - 4,47 (m, 2H), 3,91 - 4,00 (m, 1H), 3,67 - 3,87 (m, J=5,46 Hz, 1H), 3,47 - 3,60 (m, 1H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 1,48 - 1,66 (m, 2H), 1,32 - 1,45 (m, 3H).

Etapa 4:



5 Se añadió a una solución de 6-(6-{1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (780 mg, 1,71 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) la solución de HCl de dioxano anhidro (4N, 1,07 ml, 4,27 mmol) gota a gota. Precipitó un sólido blanco. Se obtuvo la mezcla de reacción durante 1 hora y CLEM mostró que se completaba la reacción. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en agua destilada (15 ml). Se ajustó la solución a pH 7 con Na_2CO_3 . Se obtuvo un sólido blanquecino que se filtró, se lavó con agua y secó a alto vacío durante 1 hora. El sólido se re-cristalizó en EtOH (50 ml) dando 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol (400, rendimiento del 63%) como sólido blanco cristalino con un punto de fusión de 222° C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (dd, J=8,38, 1,04 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 2H), 7,82 (dd, J=8,67, 2,07 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H) 4,96 (t, J=5,27 Hz, 1H), 4,24 (t, J=5,46 Hz, 2H), 3,78 (c, J=5,46 Hz, 2H).

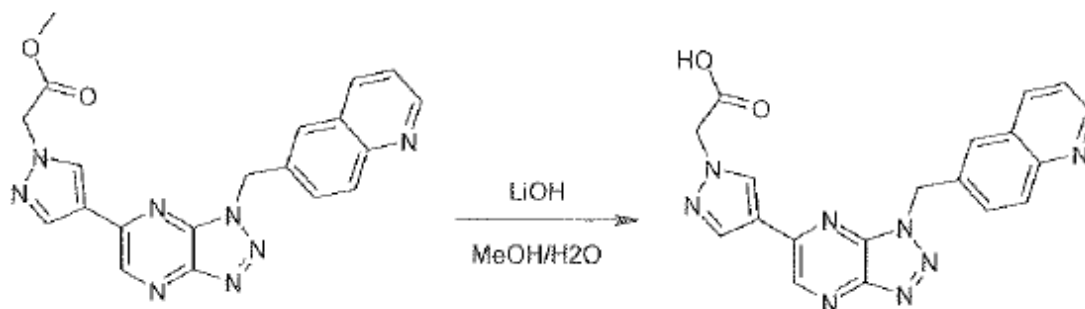
Etapa 5:



15 En un matraz Erlenmeyer (500 ml) que contenía 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol (3,76 mmol, 1,469 g) se añadió EtOH (180 ml). Se calentó la solución hasta que comenzó a hervir (no se disolvió todo el sólido) y se añadió una solución recién preparada en etanol de ácido metanosulfónico (1,28 M, 3,09 ml, 3,95 mmol). Se obtuvo una solución transparente después de la adición del ácido. Después se calentó la solución hasta ebullición, y se enfrió hasta temperatura ambiente naturalmente con agitación durante la noche. Los pequeños cristales comenzaron a formarse después de enfriar aproximadamente 5 minutos. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se filtró el sólido cristalino, se lavó con una pequeña cantidad de etanol y se secó a alto vacío durante 3 horas. Se obtuvo un sólido cristalino blanco (1,623 g, rendimiento del 92%), punto de fusión 202-203° C. Análisis Elemental: calculado: C 51,28%, H 4,30%, N 23,92%; encontrado: C 51,27%, H 4,32%, N 24,04%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 9,12 (d, J=4,71 Hz, 1H), 8,79 (d, J=8,48 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10 - 8,22 (m, 2H), 7,98 - 8,09 (m, 1H), 7,83 (dd, J=8,48, 4,71 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,24 (t, J=5,27 Hz, 2H), 3,79 (t, J=5,37 Hz, 2H), 2,32 (s, 3 H).

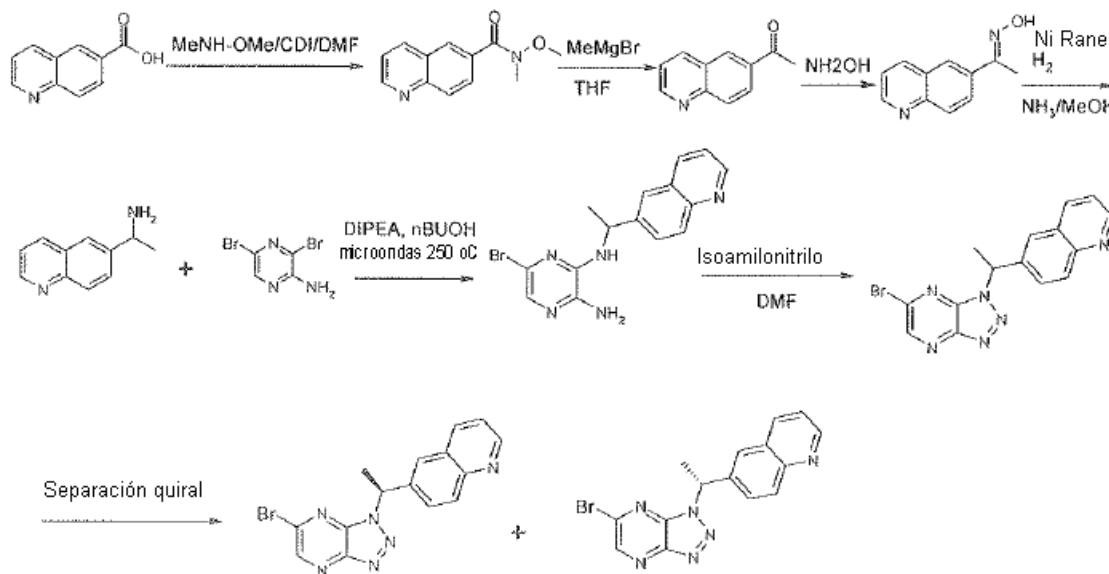
30

Procedimiento 43:



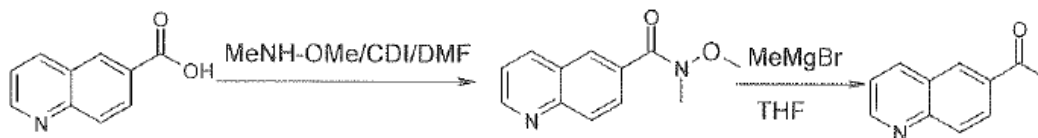
Se añadió a una solución de éster metílico de ácido [4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-acético (242 mg, 0,60 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió una solución recién preparada de LiOH (72 mg, 3,02 mmol) en agua (1 ml). Se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se neutralizó la suspensión blanca hasta pH 7 con HCl 1 N y precipitó un sólido blanco. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó a alto vacío durante 16 horas dando ácido [4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-acético (131 mg, rendimiento del 56%).

Procedimiento 44:



10

Etapa 1:



Se añadió a una solución de ácido quinolin-6-carboxílico (10 g, 57,75 mmol) en DMF (200 ml), carbonildiimidazol (10,3 g, 62,5 mmol) en nitrógeno. Se agitó la reacción durante 1 hora. Se añadió a la solución N,O-dimetilhidroxilamina (5,6 g, 57,75 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (5 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua (3 x 100 ml), salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando metoxi-metil-amida de ácido quinolin-6-carboxílico (11,97 g, rendimiento del 97%).

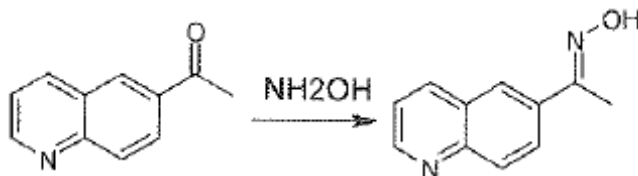
20

Se añadió a una solución de metoximetilamida de ácido quinolin-6-carboxílico (11,97 g, 55,35 mmol) en THF anhidro (200 ml) MeMgBr (1,5 M en THF, 55 ml, 83 mmol) a 0° C en nitrógeno. Se dejó calentar la reacción hasta

temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió NH_4Cl saturado (20 ml) para desactivar la reacción. Se extrajo luego la solución de reacción con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron dando 1-quinolin-6-il-etanona (9,2 g, 97% de rendimiento).

Etapa 2:

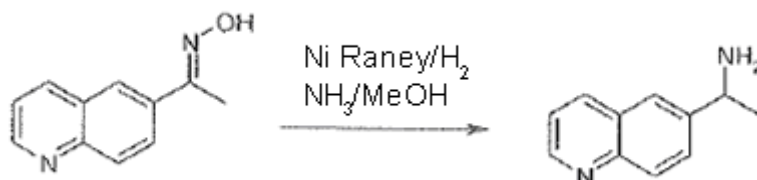
5



Se añadió a una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina en EtOH (150 ml) una suspensión de NaOH (2,4 g, 59,7 mmol) en EtOH (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se separó por filtración el precipitado de clorhidrato de sodio. Se añadió una solución de 1-quinolin-6-il-etanona (9,3 g, 54,25 mmol) en EtOH (150 ml). Se agitó la solución de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el EtOH a vacío dando 1-quinolin-6-il-etanona oxima (10,1 g, rendimiento > 99%).

10

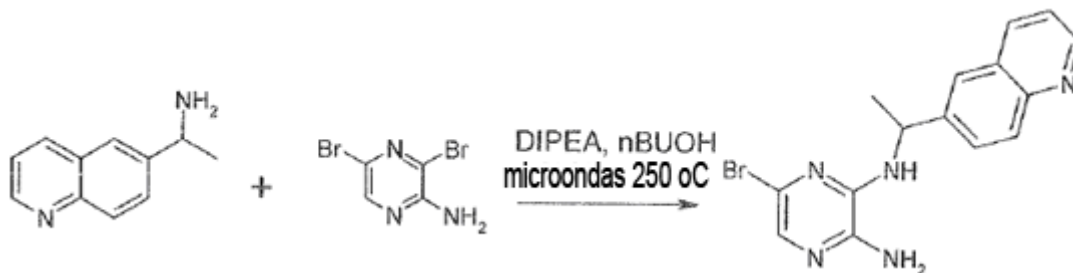
Etapa 3:



Se añadió a una solución de 1-quinolin-6-il-etanona oxima (4,54 g, 24,4 mmol) en EtOH (50 ml), solución en metanol de NH_3 (7N, 12 ml, 80 mmol). Se añadió una suspensión de níquel Raney (lavado 3 x con EtOH) de aproximadamente 2 g seguido por un globo de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo el globo de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción sobre un lecho de celite y se concentraron las aguas el licor madre dando cuantitativamente 1-quinolin-6-il-etilamina (4,1 g).

15

Etapa 4:



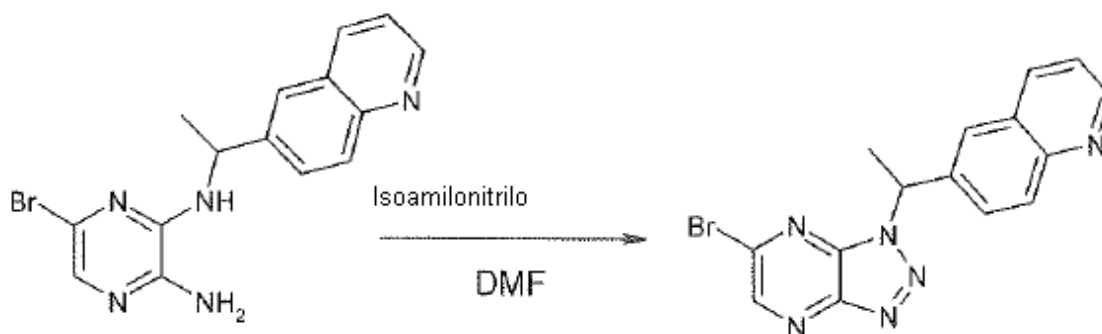
Se añadió a una solución de 2-amino-dibromopirazina (5,1 g, 20 mmol) y 1-quinolin-6-il-etilamina (3,43 g, 20 mmol) en n-BuOH (5 ml), DIPEA (10,5 ml, 60 mmol). Se irradió la reacción en un microondas a 225° C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía en columna Biotage 40+M 0-50% de EtOAc:hexanos (7 volúmenes de columna), 50-100% (10 volúmenes de columna) y EtOAc con MeOH al 10% dando 5-bromo-N*(1-quinolin-6-il-etil)-pirazin-2,3-diamina (2,1 g, 66%).

20

25

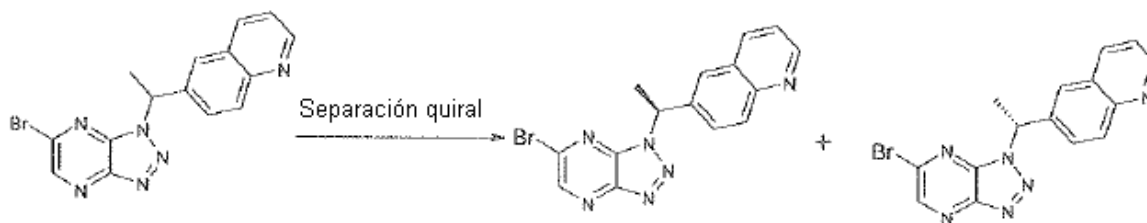
30

Etapa 5:



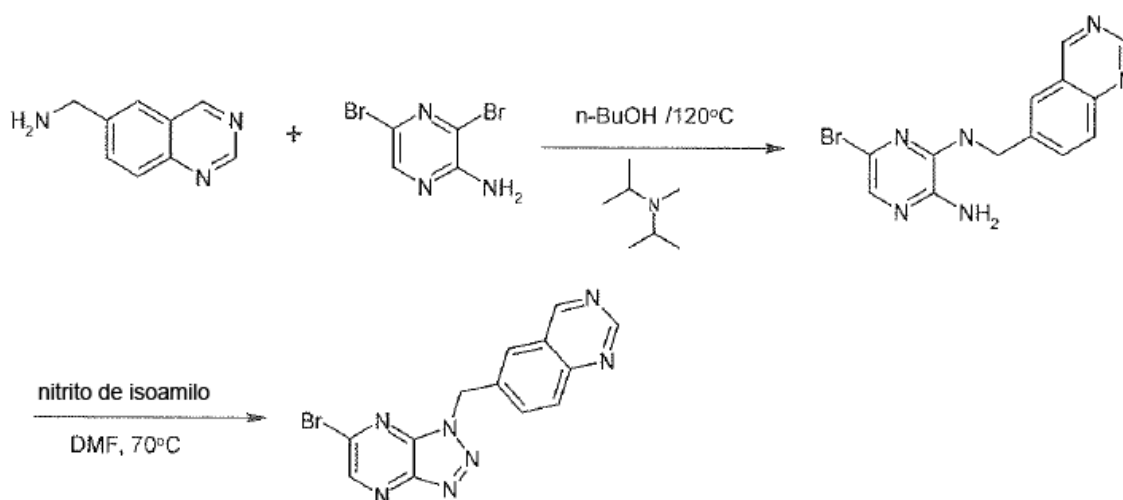
5 Se añadió a una solución de 5-bromo-N³-(1-quinolin-6-il-etil)-pirazin-2,3-diamina en DMF anhidra (25 ml), isoamilonitrilo (0,98 ml, 1,2 mmol) a 0° C. Se agitó la reacción a 0°C durante 5 minutos y después se retiró el baño de hielo y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después se calentó la reacción a 70° C durante 1 hora, se enfrió y se desactivó con solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (10 ml). Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO₃ (50 ml) y agua (3 x 50 ml) se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando 6-[1-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolina (1,56 g, rendimiento del 72%).

10 Etapa 6:



15 Se purificó 6-[1-(6-bromo[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolina racémica sobre una columna SFC quiral usando MeOH y CO₂ líquido como sistema de elución dando 6-[(R)-1-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolina con un $[\alpha]_D$ de +204,94°, y 6-[(S)-1-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]quinolina con un $[\alpha]_D$ de -212,73°.

Procedimiento 45:



Etapa 1:

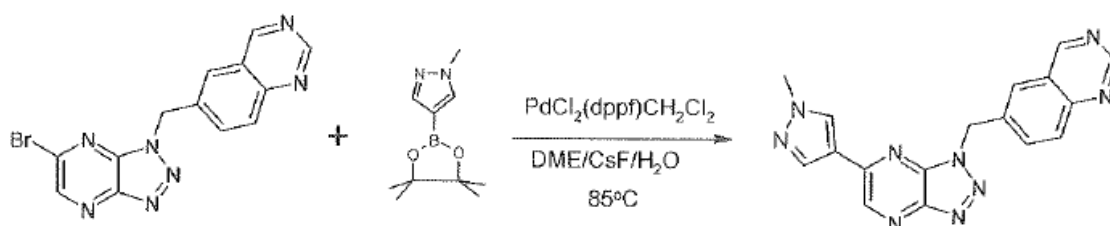
20 Se añadió a la solución de C-quinazolin-6-il-metilmamina (1,2 g, 7,916 mmol) y 2,06 g de 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (2,06 g, 7,916 mmol) en n-BuOH (18 ml), diisopropiletilamina (7,0 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente. Se

calentó la mezcla de reacción hasta 120° C durante dos días en nitrógeno. Se enfrió la reacción, y se evaporó el n-BuOH directamente con el rotavapor, seguido de la purificación con una columna de gel de sílice obteniendo 5-bromo-N*3*-quinazolin-6-ilmetil-pirazin-2,3-diamina (1,02 g, rendimiento del 42%).

Etapa 2:

- 5 Se añadió a la solución de 5-bromo-N*3*-quinazolin-6-ilmetil-pirazin-2,3-diamina (1,02 g) en DMF anhidra (12 ml), isoamilonitrilo (0,5 ml, 1,2 eq.) a 0° C gota a gota. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente, y después a 70° C durante tres horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se desactivó con 3 ml de Na₂SO₃ saturado. Se formó un precipitado y se filtró. Se extrajeron las aguas madre con acetato de etilo (2 x 200 ml) dos veces, y los extractos combinados se lavaron dos veces con NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron obteniendo el producto bruto que se disolvió en MeOH (10 ml) y se formó un precipitado. Se filtró el sólido dando 6-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinazolina (0,112 g, rendimiento del 13%).

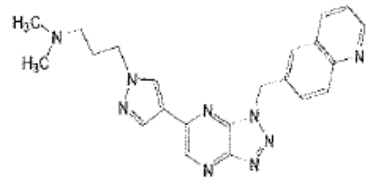
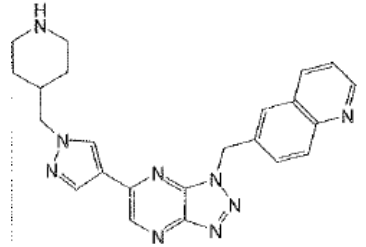
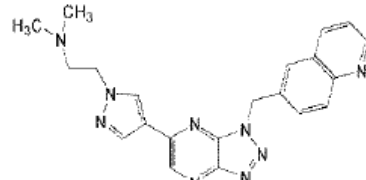
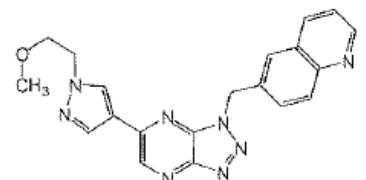
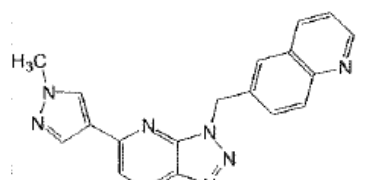
Procedimiento 46:

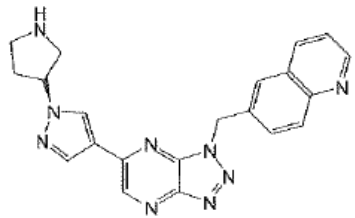
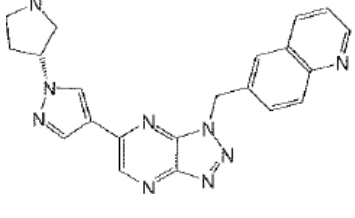
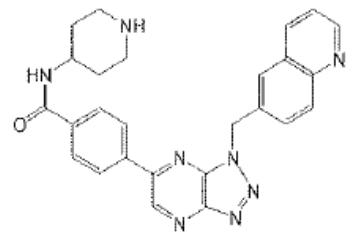
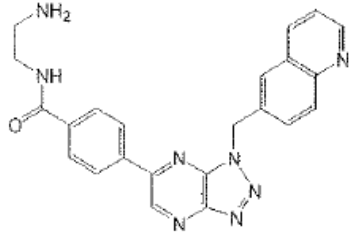
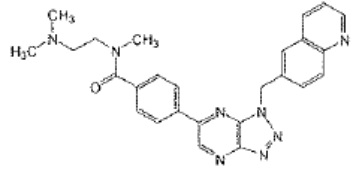


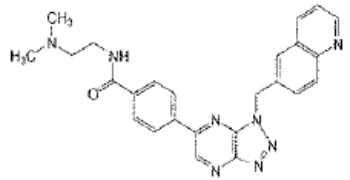
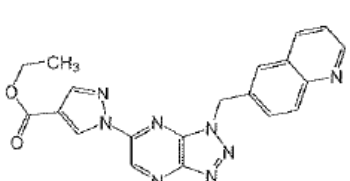
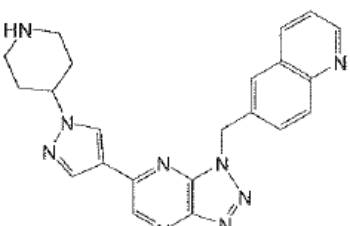
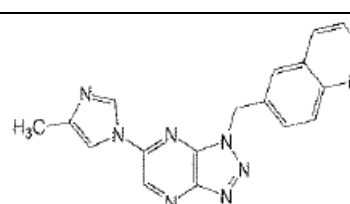
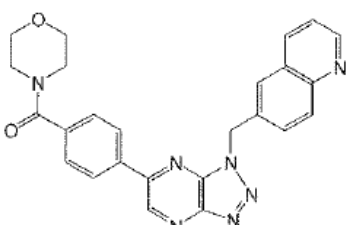
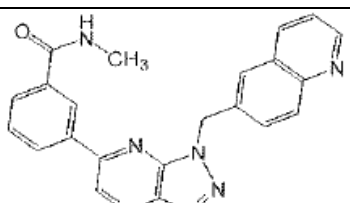
- 15 Se añadió a la solución de 6-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinazolina (100 mg, 0,32 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (130 mg, 0,6 mmol) en 5 ml DME, una solución recién preparada de Cs₂CO₃ (306,9 mg, 0,96 mmol) en agua (0,45 ml) y el catalizador PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (13 mg, 0,15 mmol). Se desgasificó la mezcla, se cargó con nitrógeno tres veces y se calentó a 85° C durante la noche. Se evaporó el disolvente directamente y se suspendió el producto bruto en CH₂Cl₂ (5 ml) y se filtró. Se concentraron las aguas madre y se añadió MeOH (2 ml). Se filtró la suspensión y se lavó luego el sólido con éter (2 x 10 ml) dando el producto (37 mg, rendimiento del 37%).

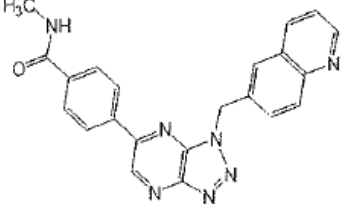
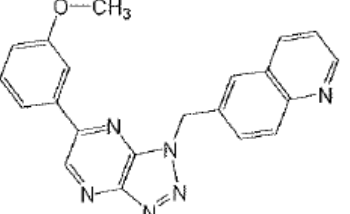
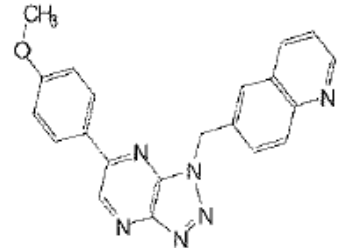
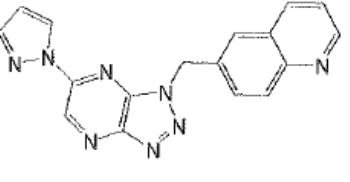
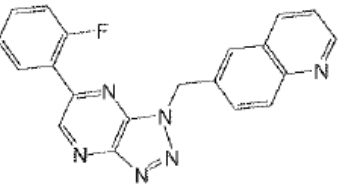
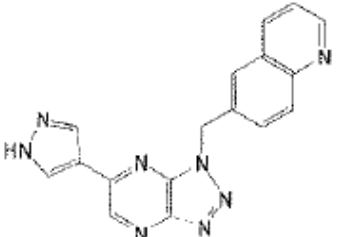
Tabla 3

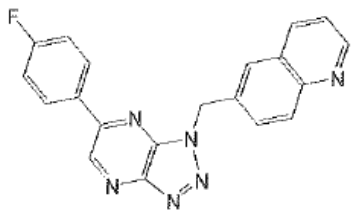
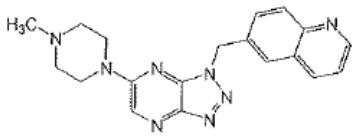
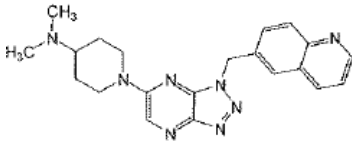
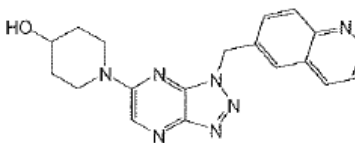
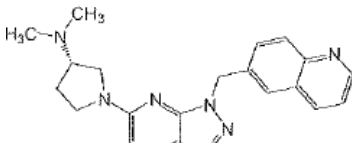
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
1		6-((6-(1-(Azetidino-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,47 – 5,57 (m, 1H), 4,35 – 4,47 (m, 4H). CL-EM 383.	1
2		2-(4-(3-(Quinolín-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,92 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,59, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,84 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,45 (t, J=6,06 Hz, 2H), 3,29 – 3,38 (m, 3H). CL-EM 371.	1

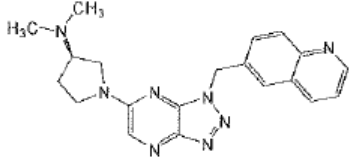
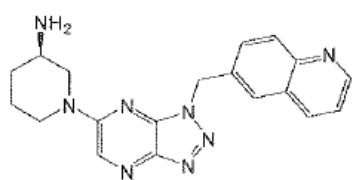
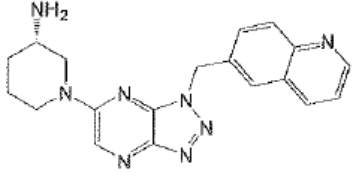
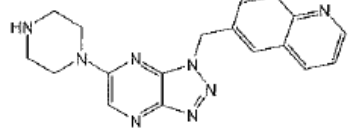
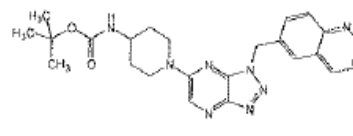
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
3		N,N-Dimetil-3-(4-(3-quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,47 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,94 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,59, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,30 (t, J=6,69 Hz, 2H), 3,07 (dt, J=10,55, 5,21 Hz, 2H), 2,77 (d, J=4,55 Hz, 6H), 2,16 – 2,25 (m, 2H). CL-EM 413.	1
4		6-((6-(1-(Piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)metil)-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,99 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, J=9,09, 1H), 8,08 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,17 (d, J=6,82 Hz, 2H), 3,26 (d, J=12,38 Hz, 2H), 2,80 – 2,91 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 1,68 (d, J=13,39 Hz, 2H), 1,32 – 1,43 (m, 2H). CL-EM 426.	2
5		N,N-Dimetil-2-(4-(3-quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-etanamina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,51 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,93 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,26 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,64 (t, J=6,19 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,83 (s, 6H). CL-EM 399.	2
6		6-((6-(1-(2-Metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)metil)-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,92 – 8,97 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 – 8,07 (m, 2H), 7,88 (dd, J=8,59, 1,77 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,36 (t, J=5,18 Hz, 2H), 3,73 (t, J=5,18 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H). CL-EM 386.	2
7		6-((6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)metil)-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,98 (dd, J=4,29, 1,52, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 – 8,10 (m, 2H), 7,91 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). CL-EM 342.	2

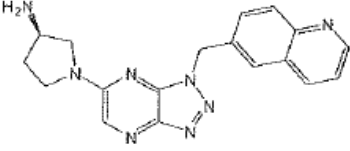
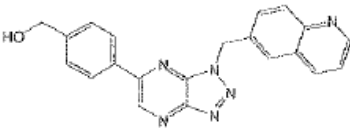
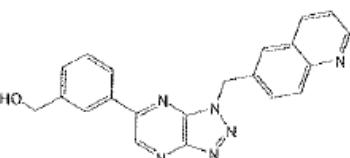
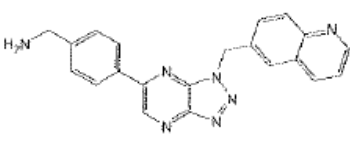
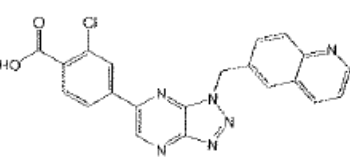
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
8		6-((6-(1-((R)-Pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,93 – 8,97 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,06 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,84 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J=6,19, 4,17, 2,02 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,27 – 5,35 (m, 1H), 3,69 (dt, J=12,69, 6,41 Hz, 1H), 3,58 – 3,64 (m, 1H), 3,38 – 3,49 (m, 2H), 2,43 – 2,48 (m, 1H), 2,32 – 2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 1H). CL-EM 397.	2
9		6-((6-(1-((S)-Pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,94 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,42 – 8,47 (m, 2H), 8,06 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 5,27 – 5,34 (m, J=7,17, 7,17, 3,92, 3,73 Hz, 1H), 3,64 – 3,73 (m, J=12,73, 6,69, 6,46, 6,46 Hz, 1H), 3,57 – 3,64 (m, 1H), 3,38 – 3,49 (m, 2H), 2,46 (d, J=7,33 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,29 – 2,38 (m, 1H). CL-EM 397.	2
10		N-(Piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-il)metil)3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,81 – 1,93 (m, 2H), 2,23 (d, J=11,37 Hz, 2H), 3,14 (td, J=12,82, 2,91 Hz, 2H), 3,42 – 3,52 (m, 2H), 4,16 – 4,25 (m, J=11,05, 11,05, 3,92, 3,79 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 7,58 (dd, J=8,46, 4,42 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 8,02– 8,09 (m, 3H), 8,12 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,35 – 8,43 (m, 3H), 8,88 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H). CL-EM 465.	5 & 8
11		N-(2-Aminoetil)-4-(3-(quinolin-6-il)metil)3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,17 (t, J=5,94 Hz, 2H), 3,69 (t, J=6,06 Hz, 2H), 6,30 (s, 2H), 7,57 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 8,04 – 8,13 (m, 4H), 8,39 (ddd, J=6,69, 2,27, 2,15 Hz, 3H), 8,87 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H). CL-EM 425.	5 & 8
12		N-(2-(Dimetilamino)etil)-N-metil-4-(3-(quinolin-6-il)metil)3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,08 (s, 6H), 3,13 (s, 3H), 3,52 (t, J=6,19 Hz, 2H), 3,98 (t, J=5,94 Hz, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,70 – 7,78 (m, 3H), 8,06 – 8,11 (m, 1H), 8,11 – 8,16 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,40 (d, J=8,59 Hz, 2H), 8,66 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,99 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H). CL-EM 467.	5

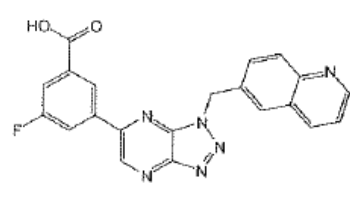
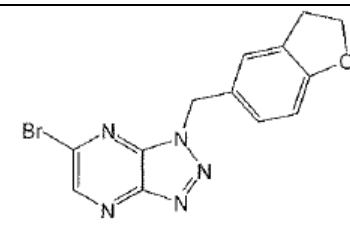
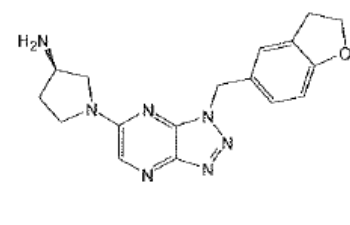
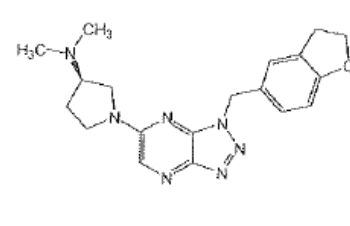
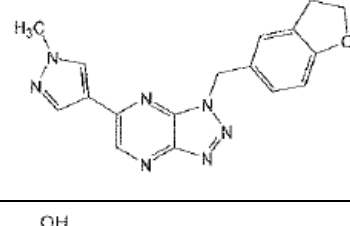
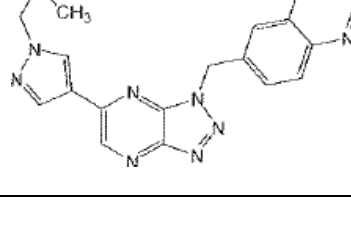
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
13		N-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,03 (s, 6H), 3,44 (t, J=5,94 Hz, 2H), 3,82 (t, J=5,81 Hz, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,76 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1H), 8,06 – 8,11 (m, 3H), 8,12 – 8,17 (m, 1H), 8,23 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,40 (d, J=8,59 Hz, 2H), 8,68 (d, J=7,58 Hz, 1H), 9,00 (dd, J=4,67, 1,64 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H). CL-EM 453.	5
14		1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (t, J=7,07 Hz, 3H), 4,33 (c, J=7,07 Hz, 2H), 6,25 (s, 2H), 7,55 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,07 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,35 – 8,39 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,91 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). CL-EM 401.	9
15		6-((6-(1-Piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83 (cd, J=12,00, 3,92 Hz, 2H), 2,01 (d, J=10,11 Hz, 2H), 2,57 – 2,68 (m, 2H), 3,07 (d, J=12,63 Hz, 2H), 4,26 – 4,36 (m, J=11,56, 11,56, 4,04, 3,92 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,99 – 8,06 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,38 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H). CL-EM 412.	6 & 8
16		6-((6-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (s, 3H), 6,17 (s, 2H), 7,55 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,81 – 7,90 (m, 2H), 8,00 – 8,08 (m, 2H), 8,38 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H). CL-EM 343.	9
17		Morfolino(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanona	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,52 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,82 (s, 4H), 6,17 (s, 2H), 7,43 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,60 – 7,70 (m, 2H), 7,84 – 7,92 (m, 1H), 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=16,29, 8,46 Hz, 2H), 8,19 (d, J=8,34 Hz, 2H), 8,92 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H). CL-EM 452.	6
18		N-Metil-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,85 (d, J=4,55 Hz, 3H), 6,32 (s, 2H), 7,68 – 7,78 (m, 2H), 7,98 – 8,07 (m, 2H), 8,16 (d, J=12,13 Hz, 2H), 8,43 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,70 (d, J=18,69 Hz, 3H), 9,06 (d, J=4,55 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H). CL-EM 396.	6

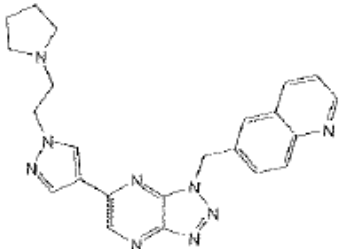
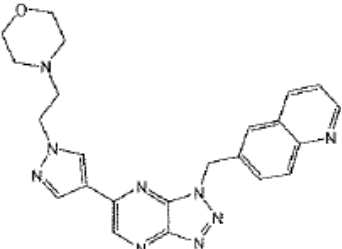
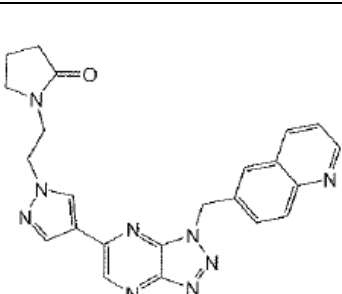
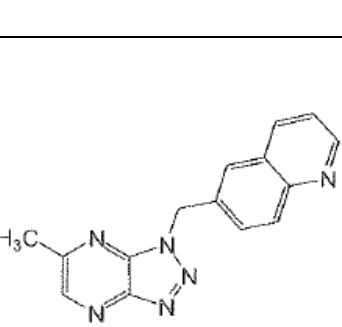
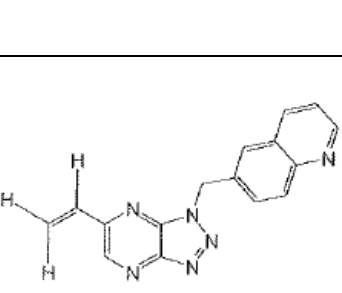
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
19		N-Metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,82 (d, J=4,29 Hz, 3H), 6,34 (s, 2H), 7,85 (dd, J=8,21, 4,67 Hz, 1H), 8,02 – 8,13 (m, 3H), 8,19 – 8,30 (m, 2H), 8,40 (d, J=8,34 Hz, 2H), 8,66 (d, J=4,29 Hz, 1H), 8,81 (d, J=8,08 Hz, 1H), 9,13 (d, J=4,55 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H). CL-EM 396.	6
20		6-((6-(3-Metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,86 (d, J=1,77 Hz, 3H), 6,33 (s, 2H), 7,17 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,48 – 7,55 (m, 1H), 7,79 – 7,90 (m, 3H), 8,07 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,18 – 8,25 (m, 2H), 8,79 (d, J=8,34 Hz, 1H), 9,12 (d, J=4,80 Hz, 1H), 9,54 (d, J=1,77 Hz, 1H). CL-EM 369.	6
21		6-((6-(4-Metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,86 (s, 3H), 6,29 (s, 2H), 7,13 – 7,17 (m, 2H), 7,82 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=8,72, 1,90 Hz, 1H), 8,16 – 8,23 (m, 2H), 8,27 – 8,32 (m, 2H), 8,77 (d, J=8,34 Hz, 1H), 9,11 (dd, J=4,67, 1,39 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H). CL-EM 369.	6
22		6-((6-(1H-Pirazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,12 (s, 2H), 6,67 – 6,72 (m, 1H), 7,47 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,94 – 8,01 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,74 (d, J=2,78 Hz, 1H), 8,83 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H). CL-EM 329.	9
23		6-((6-(2-Fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,26 (s, 2H), 7,44 – 7,56 (m, 3H), 7,59 – 7,70 (m, 1H), 7,85 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,98 – 8,06 (m, 3H), 8,34 – 8,40 (m, 1H), 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,25 (d, J=2,27 Hz, 1H). CL-EM 357.	6
24		6-((6-(1H-Pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,16 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=8,97, 1,64 Hz, 1H), 8,00 – 8,07 (m, 2H), 8,38 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,17, 1,64, 1H), 9,26 (s, 1H), 13,47 (s, 1H). CL-EM 329.	7

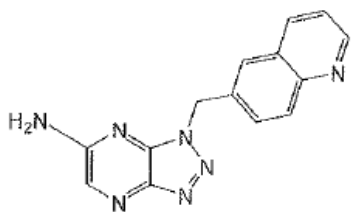
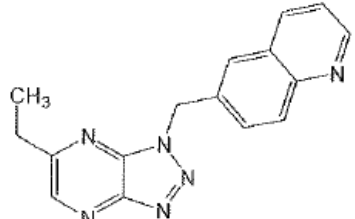
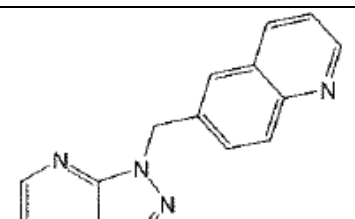
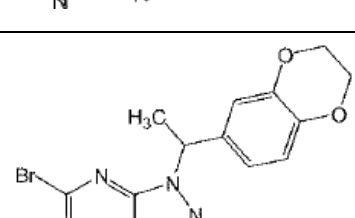
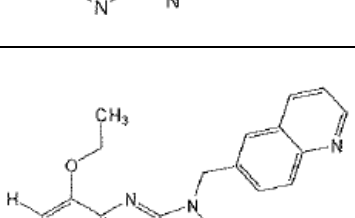
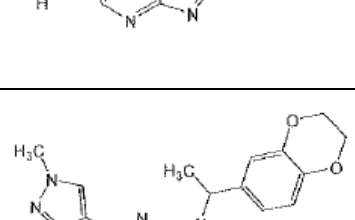
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
25		6-((6-(4-Fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,15 (s, 2H), 7,24 7,30 (m, 3H), 7,43 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,77 Hz, 1H) 8,10 – 8,17 (m, 3H), 8,92 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H). CL-EM 357.	6
26		6-((6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,39 (s, 3H), 2,54 – 2,65 (m, 4H), 3,79 – 3,89 (m, 4H), 5,88 (s, 2H), 7,41 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,80 – 7,85 (m, 1H), 8,08 (d, J=8,84, 1H), 8,10 – 8,13 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,88 – 8,98 (m, 1H). CL-EM 361.	11
27		N,N-Dimetil-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,50 – 1,62 (m, 2H), 2,01 (d, J=11,87 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,49 – 2,60 (m, 1H), 3,04 – 3,14 (m, 2H), 4,49 – 4,60 (m, J=13,39 Hz, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,41 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,72, 1,89 1H), 7,83 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,91 (dd, J=4,04, 1,52 Hz 1H). CL-EM 389.	11
28		1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperidin-4-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 – 1,71 (m, J=12,69, 8,56, 8,56, 3,79 Hz, 2H), 1,97 – 2,05 (m, J=9,54, 6,44, 3,54, 3,38, 3,38 Hz, 2H), 2,23 (s, 1H), 3,49 – 3,57 (m, 2H), 4,03 – 4,10 (m, J=7,86, 7,86, 3,85, 3,66 Hz, 1H), 4,16 (ddd, J=13,33, 6,63, 4,04 Hz, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,45 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,72, 1,89 1H), 7,85 (s, 1H), 8,15 (dd, J=12,76, 8,46 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,92 (dd, J=4,29, 1,77 Hz 1H). CL-EM 362.	11
29		(S)-N,N-Dimetil-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,95 – 2,07 (m, 1H), 2,26 – 2,32 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,85 – 2,95 (m, 1H), 3,41 (dd, J=10,36, 8,59, Hz, 1H), 3,58 (td, J=10,48, 7,07 Hz, 1H), 3,81 – 3,92 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,41 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,78 – 7,84 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,05 – 8,13 (m, 2H), 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz 1H). CL-EM 375.	11

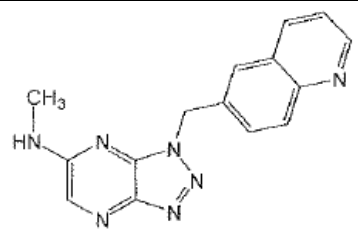
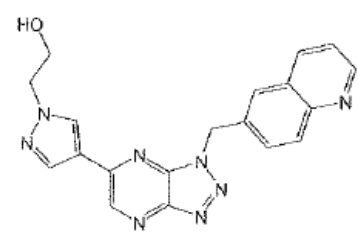
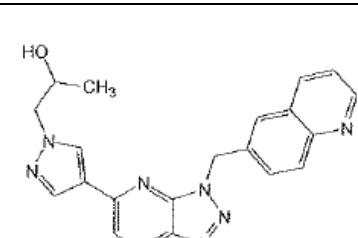
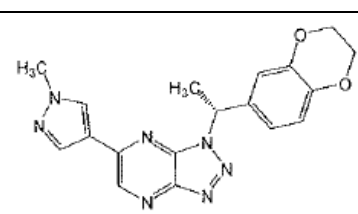
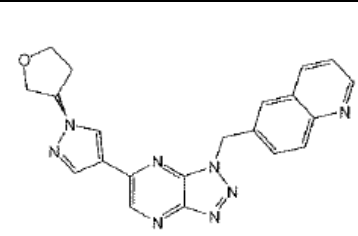
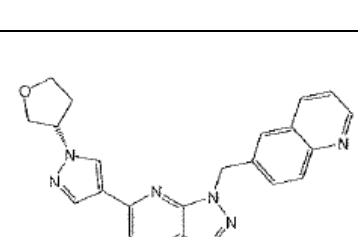
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
30		(R)-N,N-Dimetil-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,94 – 2,06 (m, 1H), 2,25 – 2,33 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,85 – 2,95 (m, 1H), 3,40 (dd, J=10,48, 8,46 Hz, 1H), 3,58 (td, J=10,42, 7,20 Hz, 1H), 3,81 – 3,91 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,40 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,78 – 7,84 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (dd, J=17,56, 8,46 Hz, 2), 8,90 (dd, J=4,29, 1,52 Hz 1H). CL-EM 375.	11
31		Diclorhidrato de (R)-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperidin-3-amina	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,71 – 1,82 (m, 2H), 1,88 – 1,98 (m, 1H), 2,12 – 2,21 (m, 1H), 3,41 – 3,47 (m, 1H), 3,51 – 3,62 (m, 2H), 4,15 (td, J=8,97, 4,29 Hz, 1H), 4,48 (dd, J=13,52, 3,66 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 8,09 (dd, J=8,34, 5,56 Hz, 1H), 8,21 – 8,27 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,17 – 9,22 (m, 2H). CL-EM 361.	10
32		Diclorhidrato de (S)-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperidin-3-amina	RMN ¹ H sal clorhidrato (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,15 – 0,25 (m, 2H), 0,33 – 0,41 (m, 1H), 0,57 – 0,65 (m, 1H), 1,84 – 1,91 (m, 1H), 1,94 – 2,06 (m, 2H), 2,54 – 2,62 (m, 1H), 2,92 (dd, J=13,39, 3,54 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,51 (dd, J=8,46, 5,43 Hz, 1H), 6,64 – 6,70 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,59 – 7,64 (m, 2H). CL-EM 361.	10
33		6-((6-(Piperazin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2,90 – 2,95 (m, 4H), 3,76 – 3,81 (m, 4H), 5,93 (s, 2H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,26 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,33 (dd, J=8,34, 0,76 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,82 (dd, J=4,29, 1,77 Hz 1H). CL-EM 347.	10
34		1(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperidin-4-ilcarbamato terc-butilo	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30-1,40 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,78-1,87 (m, 2H), 3,12 - 3,22 (m, 2H), 3,53-3,63 (m, 1H), 4,44 (d, J=13,64 Hz, 2 H), 5,91 (s, 2H), 6,88 (d, J=7,33 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,36 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,58 (s, 1 H), 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H). CL-EM: 461.	10

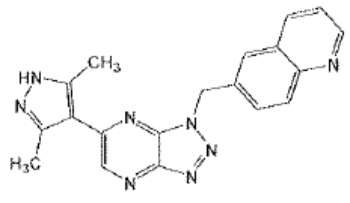
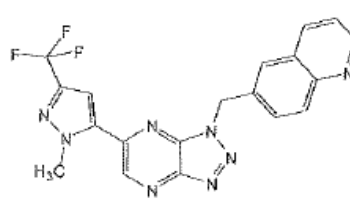
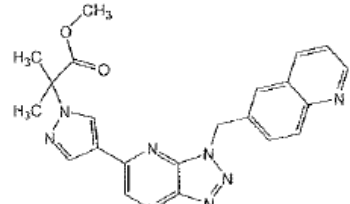
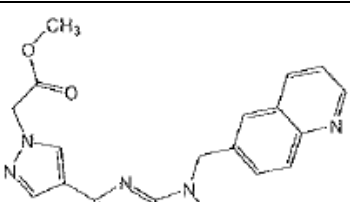
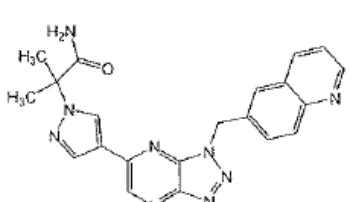
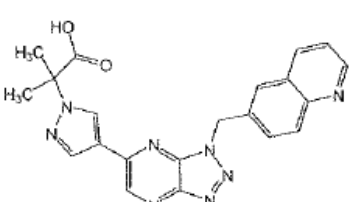
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
35		(R)-1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,85-1,96 (m, 1H), 2,19 -2,30 (m, 1H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,63 - 3,72 (m, 2H), 3,74 - 3,83 (m, 2H) 5,92 (s, 2H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,81 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1H). CL-EM 347	10
36		4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanol	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,60 (d, J=5,56 Hz, 2H), 5,37 (t, J=5,68 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 7,54 (dt, J=8,34, 2,02 Hz, 3H), 7,86 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 8,01-8,05 (m, 2H), 8,28 (d, J=8,34 Hz, 2H), 8,38 (d, J=7,33 Hz, 1H), 8,90 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H). CL-EM 369	12
37		3-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanol	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,62 (d, J=5,56 Hz, 2H), 5,38 (t, J=5,68 Hz, 1H), 6,25 (s, 2 H), 7,52 - 7,59 (m, 3H), 7,85 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 2H), 8,17 (d, J=6,82 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (d, J=8,34 Hz, 1H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H). CL-EM 369.	12
38		4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanamina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 3,88 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 7,51 - 7,55 (m, 3H), 7,91 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,07 (d, J=1,77 Hz, 1H), 8,19 - 8,23 (m, 2H), 8,34 - 8,38 (m, 1H), 8,83 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H). CL-EM 368	12
39		Acido 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoico	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,26 (s, 2 H), 7,43 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,21,4,17Hz, 1H), 7,85 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1H), 8,19 (d, J=1,77 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H). CL-EM 417	12

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
40		Acido 3-fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoico	(400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 6,28 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H) 8,04 - 8,07 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 1H), 8,38 (dd, J=8,21, 0,88 Hz, 1H), 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,60 (s, 1H), 13,55 (s, 1H), CL-EM 401	12
41		6-Bromo-1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,97 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (dd, J=8,34, 1,77 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,34 Hz, 1H), 4,48 (t, J=8,72 Hz, 2H), 3,11 (t, J=8,72 Hz, 2H). CL-EM 332, 334	14
42		(R)-1-[3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]pirrolidin-3-ilamina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO D ₆) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,34 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,08 Hz, 1H); 5,56 (s, 2H) 4,47 (t, J=8,72 Hz, 3H), 3,59 - 3,76 (m, 2H), 3,26 - 3,41 (m, 2H), 3,11 (t, J=8,72 Hz, 2H), 2,04 - 2,15 (m, 1H), 1,84 - 1,91 (m, 1H), 1,77 - 1,82 (m, 1H). CL-EM 338	16
43		{(R)-1-[3-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]pirrolidin-3-il}-dimetilamina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,08 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,08 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,47 (t, J=8,72 Hz, 2H), 3,83 - 3,96 (m, 1H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,43 - 3,58 (m, 2H), 3,11 (t, J=8,72 Hz, 2H), 2,75 - 2,92 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,79 - 1,88 (m, 1H). CL-EM 366	15
44		1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 6,72 (d, J=8,08 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,47 (t, J=8,72 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (t, J=8,72 Hz, 2H). CL-EM 334	17
45		2-Metil-1-[4-(3-quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]pirazol-1-il]-propan-2-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,88 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 - 8,37 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=8,21, 2,02 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,10 (s, 6H). CL-EM 401	18

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
46		6-(6-[1-(2-Pirrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pirazol-4-yl][1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,88 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 - 8,38 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 - 8,04 (m, 2H), 7,82 (dd, J=8,59 2,02 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,29 (t, J=6,44 Hz, 2H), 2,85 (t, J=6,44 Hz, 2H), 1,59 - 1,65 (m, 4H). CL-EM 426	18
47		6-(6-[1-(2-Morfolin-4-yl-ethyl)-1H-pirazol-4-yl][1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,83 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 - 8,33 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 7,77 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,26 (t, J=6,44 Hz, 2H), 3,44 - 3,49 (m, 4H), 2,69 (t, J=6,32 Hz, 2H), 2,33 - 2,38 (m, 4H). CL-EM 442	18
48		1-(2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirazol-1-il]etil)pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,88 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, J=7,33 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97-8,04 (m, 2H), 6,36 (d, 8,04 (m, 2H), 7,82 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,32 (t, J=5,94 Hz, 2H), 3,60 (t, J=5,94 Hz, 2H), 3,16 (t, J=6,95 Hz, 2H), 2,10 (t, J=7,96 Hz, 2H), 1,77 - 1,85 (m, J=7,58 Hz, 2H), CL-EM 440	18
49		6-(6-Metil-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1H), 7,91 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 2,73 (s, 1H). CL-EM 277	17
50		6-(6-Vinil)[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,31 - 8,40 (m, 1H), 8,01 (d, J=8,84 Hz, 1H), 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=17,56, 10,99 Hz, 1H), 6,58 - 6,64 (m, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,86 (d, J=11,87 Hz, 1H). CL-EM 289	17

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
51		3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-ilamina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,88 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,30 – 8,38 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,78 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 5,86 (s, 2 H). CL-EM 278	15
52		6-(6-Etil-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 6,16 (s, 2 H), 3,05 (c, J=7,58 Hz, 2H), 1,31 (t, J=7,58Hz, 3 H), CL-EM 291	17
53		6-[1,2,3]-Triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,82 - 9,00 (m, 3H), 8,34 (dd, J=8,56, 1,01 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,81 Hz, 1H), 7,95 (d, J=1,51 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,69, 2,14 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,31 4,28 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H). CL-EM 263	17
54		6-Bromo-1-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,97 (s, 1H), 6,94 (d J=2,02 Hz, 1H), 6,85 - 6,90 (m, 1H), 6,79 - 6,84 (m, 1H), 6,21 - 6,29 (m, J=7,07 Hz, 1H), 2,00 - 2,05 (m, 3H). CL-EM 362, 364	14
55		6-[6-(1-Etoxi-vinil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,92 - 8,07 (m, 2H), 7,81 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 5,54 (d, J=2,27 Hz, 1H), 4,75 (d, J=2,53 Hz, 1H), 4,03 (c, J=6,99 Hz, 2H), 1,41 (t, J=6,95 Hz, 3H). LC-EM 333	20
56		1-[1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,00 (d, J=2,27 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=8,46, 2,15 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 6,23 (d, J=7,33 Hz, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,94 (s, 3H), 2,07 (d, J=7,33 Hz, 3H). CL-EM 364	17

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
57		Metil-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,88 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 - 8,03 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,59, 1,77 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 5,84 - 5,91 (m, 2 H), 2,88 (dd, J=4,80 Hz, 3H). CL-EM 292	15
58		2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,06 - 9,30 (m, 1H), 8,89 (dd, 4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 - 8,09 (m, 2H), 7,82 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,24 (t, J=5,31 Hz, 2H), 3,78 (t, J=5,31 Hz, 2H). CL-EM 373	18
59		1-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 - 8,08 (m, 2 H), 7,83 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 6,16 (s, 2 H), 4,88 - 5,17 (m, 1H), 3,93 - 4,24 (m, 3 H), 1,08 (d, J=6,06 Hz, 3 H). CL-EM 387	18
60		1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,00 (d, J=2,27 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=8,46, 2,15 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,34 Hz, 1H), 6,23 (d, J=7,33 Hz, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,94 (s, 3H), 2,07 (d, J=7,33 Hz, 3H). CL-EM 364	25
61		6-{6-[(R)-1-(Tetrahidro-furan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil}-quinolina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,88 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 - 8,05 (m, 2H), 7,81 (dd, J=8,85, 2,07 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,19, 4,24 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,08 - 5,19 (m, 1H), 3,91 - 4,12 (m, 3H), 3,79 - 3,88 (m, J=5,46 Hz, 1H), 2,29 - 2,43 (m, 1H). CL-EM 399	18
62		6-{6-[(S)-1-(Tetrahidro-furan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil}-quinolina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,25 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,85 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 2H), 7,83 (dd, J=8,67, 2,07 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,09 - 5,20 (m, J=7,91 Hz, 1H), 3,94 - 4,07 (m, 3H), 3,80 - 3,91 (m, 1H), 2,26 - 2,44 (m, 2H). CL-EM 399	18

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
63		6-[6-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,94 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,43 - 8,49 (m, 1H), 8,01 - 8,09 (m, 2H), 7,84 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 2,38 (s, 6H). CL-EM 357	17
64		6-[6-(2-Metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,39 (s, 1H), 8,82 - 8,97 (m, 1H), 8,31 - 8,44 (m, 1H), 8,10 (d, J=1,77 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,84 Hz, 1H), 7,79 - 7,89 (m, 2H), 7,55 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,22 (s, 3H). CL-EM 411	20
65		Ester metílico del ácido 2-metil-2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propiónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,29 (s, 1H), 8,82 - 8,98 (m, 2H), 8,38 (d, J=7,33 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,83 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 2H), 6,17 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,85 (s, 6H). CL-EM 429	17
66		Ester metílico del ácido [4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,41 (m, 2 H), 8,02 (d, J=8,84 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,70 (s, 3H). CL-EM 401	17
67		2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,29 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,35 - 8,42 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 7,83 (dd, J= 8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 1,78 (s, 6 H). CL-EM 414	24
68		Acido 2-metil-2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propiónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,25 (s, 1H), 8,88 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,37 (dd, J=8,34, 1,52 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 7,82 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 1,70 (s, 6H). CL-EM 415	24

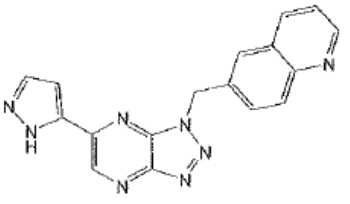
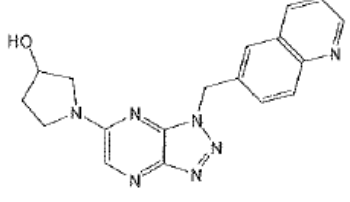
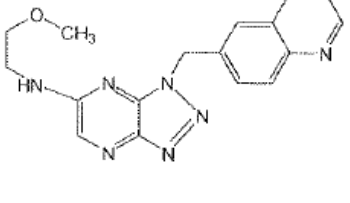
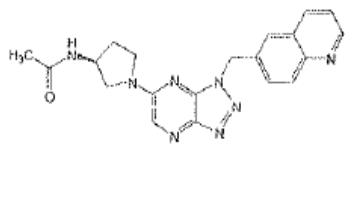
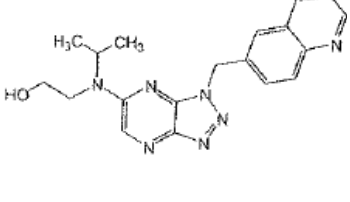
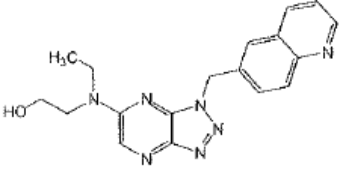
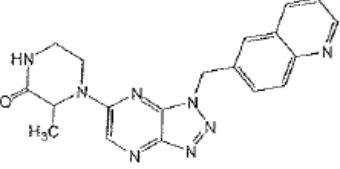
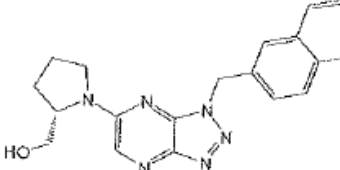
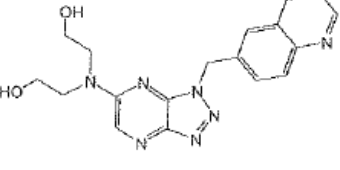
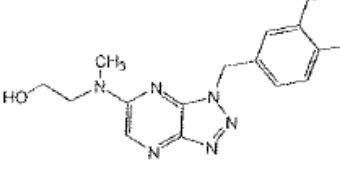
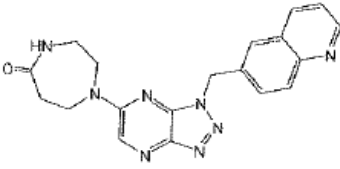
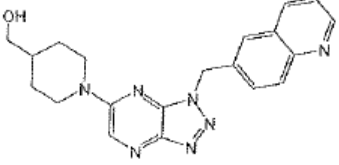
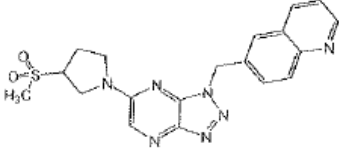
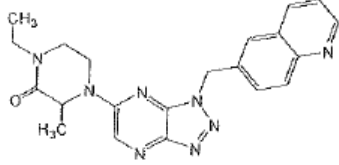
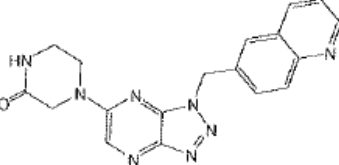
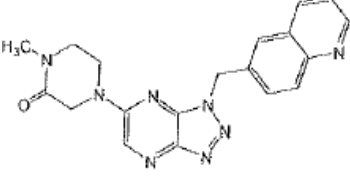
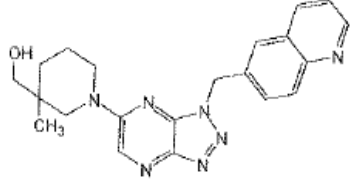
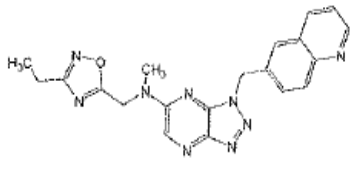
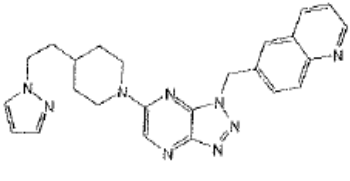
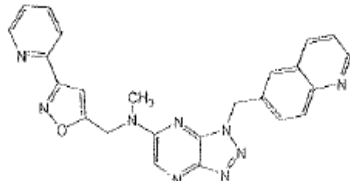
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
69		6-[6-(2H-Pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,53 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,90 (dd, J=3,96, 1,70 Hz, 1H), 8,36 (d, J=1,32 Hz, 1H), 7,93- 8,11 (m, 2H), 7,85 (dd, J=8,7, 1 88 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1H), 6,98 - 7,11 (m, 1H), 6,21 (s, 2H). CL-EM 329	17

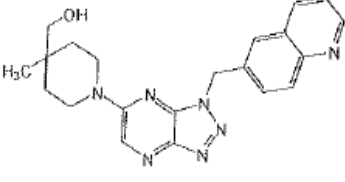
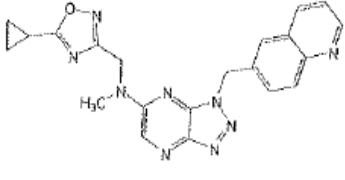
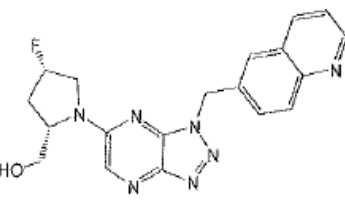
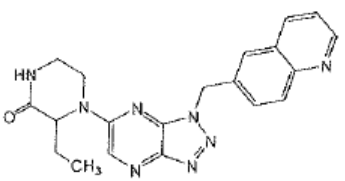
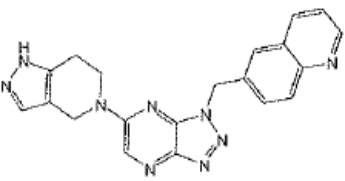
Tabla 4

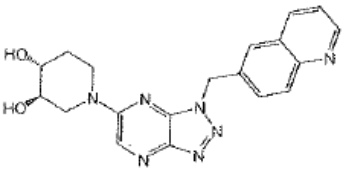
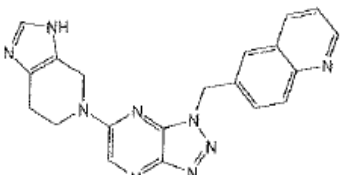
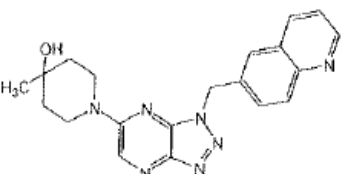
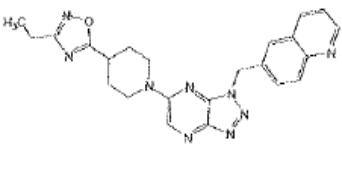
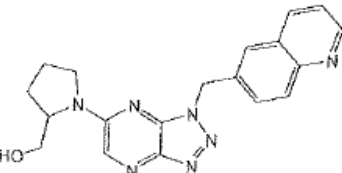
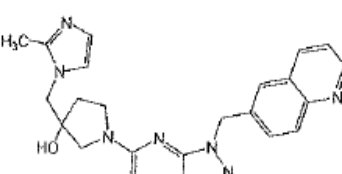
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
70		1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,63 - 3,72 (m, 4H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,52, 1,92 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,21 (sa, 1H), 8,36 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,85 - 8,93 (m, 1H) (dos protones alifáticos no resueltos, debido al pico de agua). CL-EM 348	26
71		N-(2-metoxietil)-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,21 (s, 3 H), 3,45 - 3,54 (m, 4H), 5,88 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,26 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8 29 (t, J=5,05 Hz, 1H), 8,36 (d, J=7,33 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H). CL-EM 335	26
72		N-((3S)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il)acetamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79 - 1,84 (m, 3H), 3,64 - 3,74 (m, 2H), 3,76 - 3,84 (m, 2H) 4,35 - 4,44 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,20, 4,40 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,20, 2,20 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,16 (sa, 1H), 8,22 (sa, 1H), 8,36 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,87 - 8,93 (m, 1H), (dos protones alifáticos no resueltos, debido al pico de disolvente). CL-EM 389	26
73		2-[Isopropil[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino]etanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (d, 6,32 Hz, 6H), 3,54 - 3,66 (m, 4H), 3,87 - 3,96 (m, 1H), 5,84 - 5,96 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1H), 7,78 (dd, 8,50, 1,80 Hz, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,35 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,40 - 8,43 (m, 1H), 8,87 - 8,91 (m, 1H), CL-EM 364	26

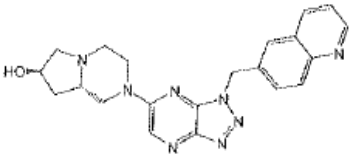
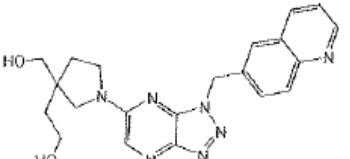
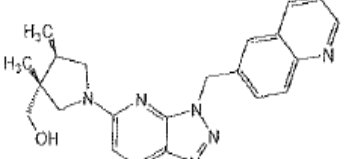
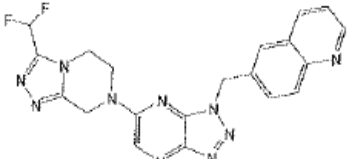
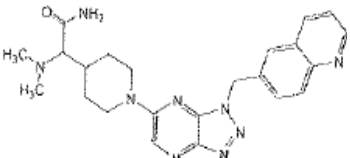

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
74		2-(Etil[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)etanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3H), 3,62 - 3,71 (m, 4 H), 5,89 (s, 2 H), 7,54 (dd, J=8,10, 4,37 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,10, 1,95 Hz, 1H), 7,98 - 8,01 (m, 1H), 8,01 - 8,03 (m, 1H), 8,33 - 8,36 (m, 1H), 8,37 (d, J=5,50 Hz, 1H), 8,89 (d, J=3,57 Hz, 1H), (dos protones alifáticos no resueltos, debido al pico de agua). CL-EM 350	26
75		3-Metil-4-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperazin-2-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 (d, J=6,59 Hz, 3 H), 3,52 (sa, 2 H), 5,95 (s, J=5,22 Hz, 2H), 7,54 (dd, J=8,10, 4,12 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,40, 2,00 Hz, 1H), 7,95 - 8,03 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,48 - 8,54 (m, 1H), 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1H) (tres protones alifáticos no resueltos, debido al pico de agua). CL-EM 375	26
76		{(2S)-1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-2-il]metanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,97 (sa, 2H), 2,03 (sa, 2H), 3,65 (s, 2 H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,10, 3,85 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,10, 2,20 Hz, 1H), 7,96 - 8,03 (m, 2H), 8,23 - 8,31 (m, 1H), 8,37 (d, J=7,14 Hz, 1H), 8,86 - 8,94 (m, 1H), (tres protones alifáticos no resueltos, debido al pico de agua). CL-EM 362	26
77		2,2'-[1-(Quinolin-6-ilmetil)1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]imino}dietanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,64 (t, J=4,67 Hz, 4H), 3,75 (t, J=5,20 Hz, 4H), 5,89 (s, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,10, 4,12 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,24, 1,37 Hz, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,37 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,40 - 8,43 (m, 1H), 8,87 - 8,92 (m, 1H). CL-EM 366	26
78		2-(Metil[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)etanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,23 (sa, 3H), 3,64 (t, J=5,22 Hz, 2H), 3,75 (t, J=5,22, 0,01 Hz, 2H), 5,90 (s, 2 H), 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,52 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,36 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,84 - 8,95 (m, 1H), CL-EM 336	26
79		1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]-14-diazepan-5-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 - 2,74 (m, 2H), 3,83 - 4,06 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,20, 3,85 Hz, 1H), 7,61 (sa, 1H), 7,80 (dd, J=8,40, 2,00 Hz, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,32 - 8,41 (m, 1H), 8,53 - 8,56 (m,	26

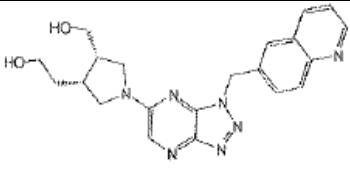
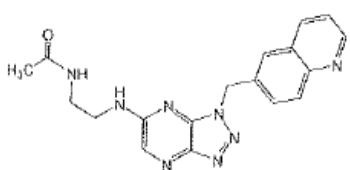
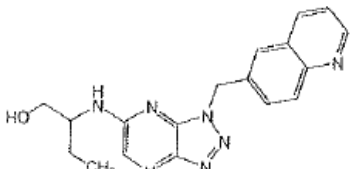
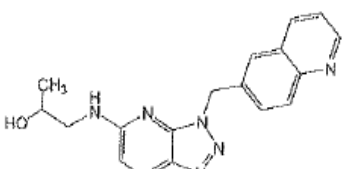
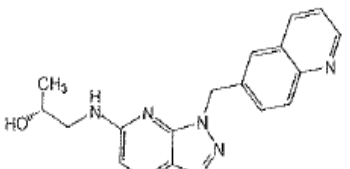
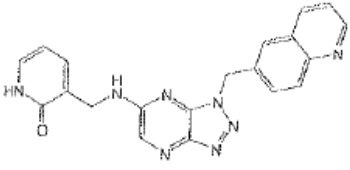
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
			1H), 8,85 - 8,93 (m, 1H) (cuatro protones alifáticos no resueltos, debido al pico de agua). CL-EM 375	
80		{1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-4-il}metanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,12 - 1,21 (m, 2H), 1,71 - 1,80 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,00, 1,92 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,35 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,52 - 8,57 (m, 1H), 8,90 (d, J=4,40 Hz, 1H), (seis protones alifáticos no resueltos, debido al pico de agua). CL-EM 376	26
81		6-({6-[3-(Metanosulfonyl)pirrolidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il}metil)quinolina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,10 (s, 3 H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 1H), 3,92 - 4,09 (m, 2H), 4,11 - 4,22 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,38, 1,79 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,24 - 8,31 (m, 1H), 8,36 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1H) (dos protones alifáticos no resueltos, debido al pico de disolvente). CL-EM 410	26
82		1-Etil-3-metil-4-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperazin-2-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,06 (t, J=7,00 Hz, 3H), 1,38 (d, J=6,59 Hz, 3H), 5,94 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,20, 4,12 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,52 Hz, 1H), 7,96 - 8,05 (m, 2H), 8,35 (d, J=7,69 Hz, 1H), 8,47 - 8,54 (m, 1H), 8,86 - 8,92 (m, 1H), (siete protones alifáticos no resueltos, debido al pico de agua). CL-EM 403	26
83		4-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperazin-2-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,88 - 3,99 (m, J=1,10 Hz, 2H), 4,21 - 4,32 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,40 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,52 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,61 Hz, 1H), 8,16 - 8,23 (m, 1H), 8,36 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,47 - 8,57 (m, 1H), 8,86 - 8,94 (m, 1H) (dos protones alifáticos no resueltos, debidos al pico de agua). CL-EM 361	26
84		2-{Propil[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 (t, J=7,00 Hz, 3H), 1,52 - 1,63 (m, 2H), 3,57 (t, J=9,89 Hz, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 2H), 3,69 (t, J=4,94 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,38,	26

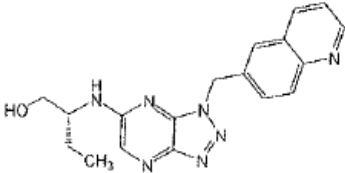
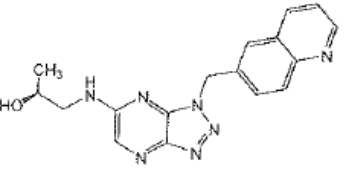
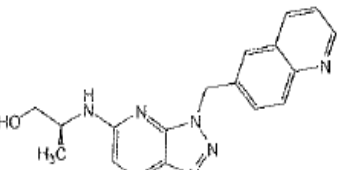
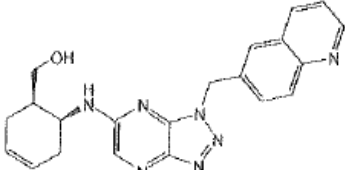
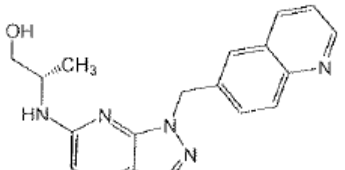
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		1-metil-2-(quinolin-6-il)pirerazin-2-ona	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,78 (dd, J=8,20, 1,92 Hz, 1H), 7,96 - 7,99 (m, 1H), 8,02 (d, J=9,06 Hz, 1H), 8,37 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,53-8,56 (m, 1H), 8,85 - 8,95 (m, 1H). CL-EM 375	26
90		{3-Metil-1-[1-quinolin-6-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il}pireridin-3-il}metanol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,73 - 0,91 (m, 3H), 1,22 - 1,40 (m, 1H), 1,55 - 1,66 (m, 3H), 3,12 - 3,23 (m, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,78 - 3,88 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,38, 3,98 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,10, 2,33 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,35 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,47-8,55 (m, 1H), 8,84 - 8,94 (m, 1H). CL-EM 390	26
91		N-[(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-N-metil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,14 Hz, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 5,87 (s, 2 H), 7,54 (dd, J=8,52, 4,40 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,97 Hz, 1H), 7,90 (s, 1 H), 7,94 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,32 (d, J=7,42 Hz, 1H), 8,49 - 8,60 (m, 1H), 8,84 - 8,94 (m, 1H) (cinco protones alifáticos no resueltos, debido al pico de agua). CL-EM 402	26
92		6-[(6-{4-[2-(1H-Pireridin-1-il)etil]pireridin-1-il}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (s, 2H), 1,47 - 1,58 (m, 1H), 1,67 - 1,81 (m, 4H), 4,16 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 5,91 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,35 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,51 - 8,58 (m, 1H), 8,85 - 8,92 (m, 1H) (cuatro protones alifáticos no resueltos, debido a los picos de agua o disolvente) CL-EM 440	26
93		N-Metil-N-[(3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)metil]-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 5,18 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,90 - 6,96 (m, 1H), 7,41 (dd, J=8,24, 3,30 Hz, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,74 (dd, J=8,40, 1,60 Hz, 1H), 7,89 (d, J=9,06 Hz, 1H), 7,94 (d, J=6,32 Hz, 3H), 8,23 (d, J=7,69 Hz, 1H), 8,54 (d, J=8,20 Hz, 1H), 8,59 - 8,65 (m, 1H), 8,78 - 8,85 (m, 1H) (tres protones alifáticos no resueltos, debido al pico del agua). CL-EM 450	26
94		{4-Metil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,73 - 0,91 (m, 3H), 1,22 - 1,40 (m, 1H), 1,55 - 1,66 (m, 3H), 3,12	

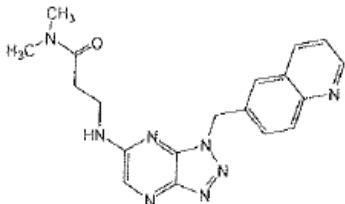
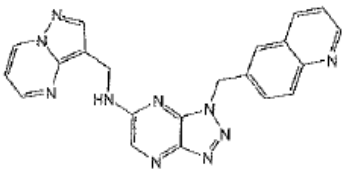
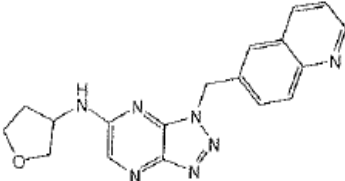
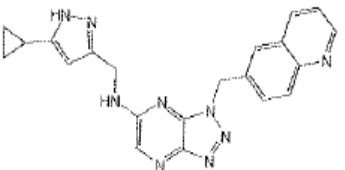
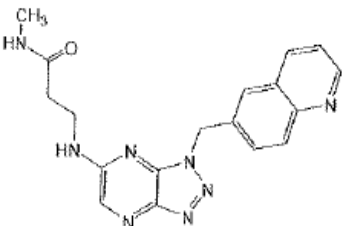
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		-b]pirazin-6-il]-piperidin-4-il]metanol	3,23 (m, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,78 - 3,88 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,38, 3,98 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,10, 2,33 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,35 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,47 - 8,55 (m, 1H), 8,84 - 8,94 (m, 1H) (cuatro protones alifáticos no resueltos, debido al pico de agua). CL-EM 390	26
95		N-[(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-N-metil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,97 - 1,04 (m, 2H), 1,15 - 1,22 (m, J=7,97, 2,75 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,20, 4,40 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,42 Hz, 1H), 7,89 - 8,00 (m, 2H), 8,32 (d, J=7,69 Hz, 1H), 8,43 - 8,59 (m, 1H), 8,79 - 8,99 (m, 1H) (cuatro protones alifáticos no resueltos, debido a los picos de disolvente y agua). CL-EM 414	26
96		{(2S,4S)-4-Fluoro-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-2-il]metanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,08 - 2,42 (m, 2H), 3,79 - 3,86 (m, 2H), 3,89 - 3,96 (m, 1H), 4,04 - 4,14 (m, 1H), 4,37 - 4,48 (m, 1H), 5,02 - 5,10 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,40 Hz, 1H), 7,75 - 7,83 (m, 1H), 7,96 - 8,07 (m, 2H), 8,32 - 8,43 (m, J=8,24 Hz, 2H), 8,83 - 8,95 (m, 1H). CL-EM 380	26
97		3-Etil-4-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperazin-2-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 (t, J=7,14 Hz, 3H), 1,78 - 2,03 (m, 2H), 3,52 - 3,66 (m, 4H), 4,24 - 4,46 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,40 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,20, 2,20 Hz, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,49 - 8,56 (m, 1H), 8,86 - 8,92 (m, 1H). CL-EM 389	26
98		6-[[6-(1,4,6,7-Tetrahidro-5H-pirazol[4,3-c]piridin-5-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil]quinolina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,77 - 2,83 (m, 2H), 4,07 - 4,13 (m, 2H), 4,77 - 4,82 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,54 (dd, J=8,20, 4,12 Hz, 1H), 7,75 - 7,82 (m, 1H), 7,96 - 8,04 (m, 2H), 8,37 (d, J=8,36 Hz, 1H), 8,59 - 8,67 (m, 1H), 8,85 - 8,93 (m, 1H). CL-EM 384	26
99		(3R,4R)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-3,4-	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 - 1,47 (m, 1H), 1,87 - 2,00 (m, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 2H), 3,90 - 3,99 (m, 2H), 4,05 - 4,14 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,54 (dd,	26

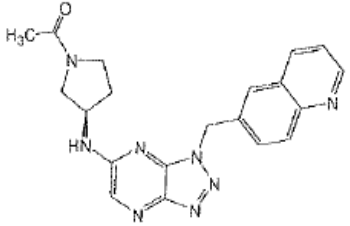
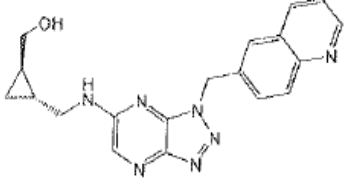
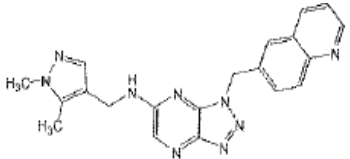
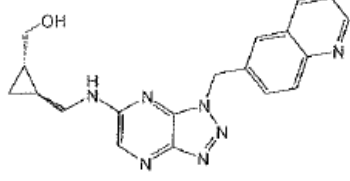
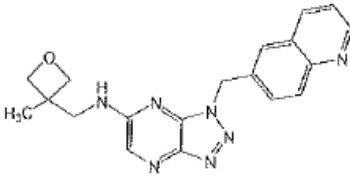
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		diol	J=8,24, 4,40 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,20, 1,65 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,36 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,50 - 8,57 (m, 1H), 8,84 - 8,94 (m, 1H). CL-EM 378	
100		6-([6-(3,4,6,7-Tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl]metil)quinolina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,74 - 2,88 (m, 2H), 4,06 - 4,20 (m, 2H), 4,73 - 4,91 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8, 24, 3,85 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,20, 1,92 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,99 - 8,09 (m, 2H), 8,36 (d, J=7,69 Hz, 1H), 8,63 - 8,70 (m, 1H), 8,85 - 8,93 (m, 1H), CL-EM 384	26
101		4-Metil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-4-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (s, 3H), 1,42 - 1,61 (m, 4H), 4,01 - 4,22 (m, 4H), 5,90 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,38, 4,26 Hz, 1H), 7,76 (d, J=6,32 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,35 (d, =8,52 Hz, 1H), 8,52 - 8,57 (m, 1H), 8,86 - 8,91 (m, 1H), CL-EM 376	26
102		6-([6-[4-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil)quinolina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (t, 3H), 1,69 - 1,83 (m, 2H), 2,09 - 2,17 (m, 2H), 2,40 - 2,44 (m, 1H), 2,65 - 2,73 (m, 4H), 4,43 - 4,58 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,52 (dd, J=8,52, 4,40 Hz, 1H), 7,73 - 7,85 (m, 1H), 7,95 - 8,09 (m, 2H), 8,29 - 8,40 (m, 1H), 8,55 - 8,67 (m, 1H), 8,89 (d, J=4,40 Hz, 1H), LC-EM 442	26
103		{1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-2-il]metanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 3,61 - 3,72 (m, 3H), 4,23 - 4,37 (m, 2H), 4,74 - 5,04 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 7,46 - 7,62 (m, 1H), 7,79 (d, J=6,59 Hz, 1H), 7,94 - 8,09 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), LC-EM 362	26
104		3-[(2-Metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 - 2,01 (m, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,65 - 3,93 (m, J=82,13 Hz, 4H), 4,32 - 4,47 (m, 2H), 5,57 - 5,68 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,50 - 7,66 (m, 3H), 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 1H), 7,98 - 8,06 (m, 1H), 8,20 - 8,28 (m, 1H), 8,31 - 8,40 (m, 1H), 8,90 (s, 1H). CL-EM 442	26
105		(7R,8aS)-2-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,82 - 2,04 (m, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,66 - 2,70 (m, 2H),	

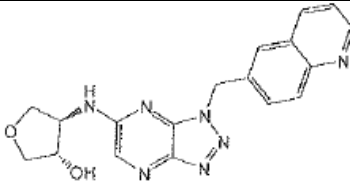
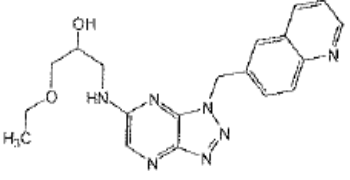
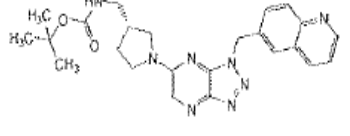
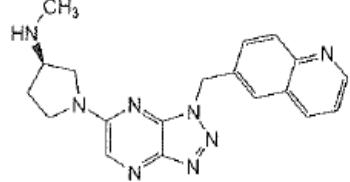
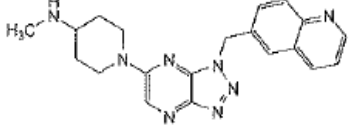
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl octahydroindolizino[1,2-a]pirazin-7-ol	3,14 - 3,20 (m, 2H), 3,61 - 3,72 (m, 2H), 4,38 - 4,48 (m, 2H), 5,92 - 5,95 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 7,55 (dd, J=8,52, 3,85 Hz, 1H), 7,73 - 7,83 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,33 - 8,41 (m, J=1,37 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,90 (d, J=3,85 Hz, 1H). CL-EM 403	26
106		2-(3-(Hidroximetil)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il)etanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,61 - 1,73 (m, 2H), 1,76 - 1,87 (m, 1H), 1,92 - 2,08 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,65 - 2,70 (m, 2H), 3,15 - 3,22 (m, 2H), 3,62 - 3,74 (m, 4H), 4,46 - 4,60 (m, 1H), 4,78 - 4,99 (m, 1H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,97 - 8,06 (m, J=8,52 Hz, 1H), 8,14 - 8,21 (m, 1H), 8,29 - 8,40 (m, 1H), 8,89 (s, 1H). CL-EM 406	26
107		{{(3R,4R)-3,4-dimetil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il}metanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,88 (s, 3H), 0,95 (d, J=6,59 Hz, 4H), 3,08 - 3,24 (m, 2H), 3,62 - 3,70 (m, 2H), 3,80 - 3,95 (m, 2H), 4,80 - 4,93 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 1H), 7,97 - 8,05 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 - 8,40 (m, 1H), 8,83 - 8,97 (m, 1H). CL-EM 390	26
108		6-((6-(Difluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,31 (s, 5H), 5,24 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,35 - 8,39 (m, 1H), 8,70 - 8,77 (m, 1H), 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1H). CL-EM 435	26
109		2-(Dimetilamino)-2-[1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-4-il]acetamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,24 - 1,37 (m, 2H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,86 - 2,00 (m, 1H), 2,27 - 2,36 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,71 - 2,83 (m, 1H), 3,01 - 3,13 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 4,55 - 4,68 (m, 2H), 5,86 - 5,96 (m, 2H), 7,51 - 7,57 (m, J=4,67 Hz, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,88 - 8,92 (m, 1H). CL-EM 446	26
110		2-((3R,4S)-4-(Hidroximetil)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]piperidin-4-il)etanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,46 - 1,55 (m, J=7,42 Hz, 1H), 1,63 - 1,74 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 3,61 - 3,65 (m, 4H), 3,67 - 3,79 (m, 4H), 4,58 - 4,70 (m,	26

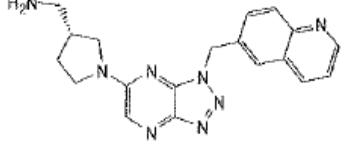
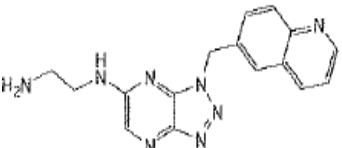
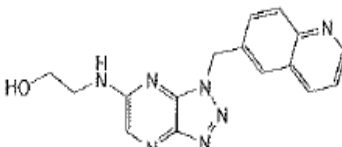
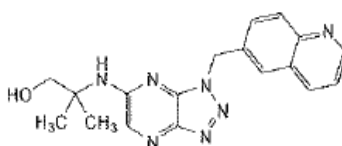
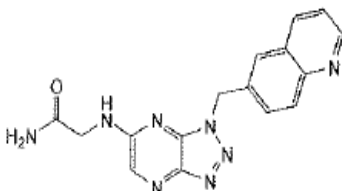
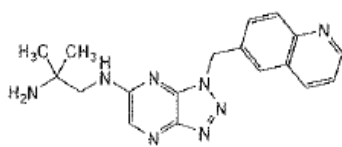
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		1-(1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl)propan-2-ol	1H), 5,87 - 5,92 (m, 3H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,39 Hz, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,16 - 8,21 (m, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1H). CL-EM 406	
111		N-(2-((1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl)amino)etil)acetamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,72 - 1,87 (m, 3H), 2,40 - 2,45 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1H), 7,79 (d, J=6,59 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,96 - 8,08 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,36 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1H). CL-EM 363	26
112		2-((1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl)amino)butan-1-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 (t, J=7,28 Hz, 3H), 1,44 - 1,54 (m, 1H), 1,61 - 1,73 (m, 1H), 3,17 - 3,24 (m, 1H), 3,63 - 3,64 (m, 2H), 3,89 - 3,97 (m, 1H), 5,79 - 5,91 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 1H), 8,33 - 8,37 (m, 1H), 8,87 - 8,92 (m, 1H). CL-EM 350	26
113		1-(1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl)propan-2-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,08 (d, J=5,77 Hz, 3H), 2,41 - 2,44 (m, 2H), 3,17 - 3,24 (m, 1H), 3,79 - 3,90 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,40 Hz, 1H), 7,76 (d, J=6,59 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 8,35 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,90 (d, J=3,85 Hz, 1H). CL-EM 336	26
114		(2R)-1-(1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl)propan-2-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,08 (d, J=6,04 Hz, 3H), 3,17 - 3,23 (m, 2H), 3,79 - 3,91 (m, 1H), 4,60 - 5,03 (m, 1H), 5,80 - 5,92 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1H), 7,76 (d, J=6,04 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 8,32 - 8,39 (m, 1H), 8,90 (d, J=4,12 Hz, 1H). CL-EM 336	26
115		3-((1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl)amino)metilpiperidin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,31 - 4,42 (m, J=5,49 Hz, 2H), 5,85 - 5,89 (m, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,43 - 7,63 (m, J=8,52, 4,40 Hz, 2H), 7,71 (d, J=6,87 Hz, 1H), 7,90 - 7,99 (m, 2H), 8,11 - 8,19 (m, 1H), 8,30 - 8,37 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,87 - 8,92 (m, 1H), 11,65 (s, 1H). CL-EM 385	26

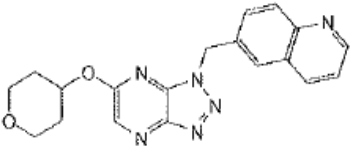
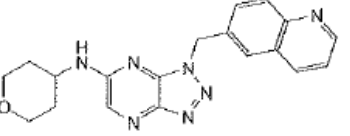
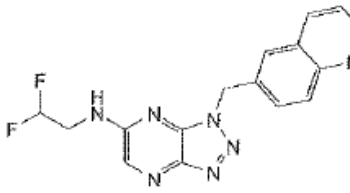
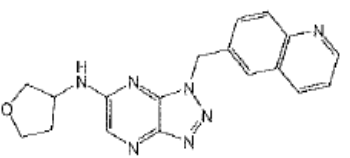
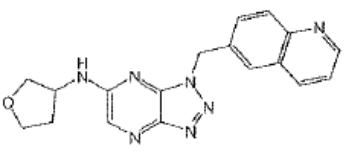
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
116		(2R)-2-([1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)butan-1-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 0,85 (t, J=7,28 Hz, 3H), 1,44 - 1,54 (m, 1H), 1,61 - 1,73 (m, 1H), 3,17 - 3,24 (m, 1H), 3,63 - 3,64 (m, 2H), 3,89 - 3,97 (m, 1H), 5,79 - 5,91 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1H), 7,75- 7,80 (m, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,08 -8,12 (m, 1H), 8,33 - 8,37 (m, 1H), 8,87 - 8,92 (m, 1H). CL-EM 350	26
117		(2S)-1-([1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)propan-2-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,08 (d, J=6,04 Hz, 3H), 3,17 - 3,23 (m, 2H), 3,79 - 3,91 (m, 1H), 4,60 - 5,03 (m, 1H), 5,80 - 5,92 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1H), 7,76 (d, J=6,04Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 8,32 - 8,39 (m, 1H), 8,90 (d, J=4,12 Hz: 1H). CL-EM 336	26
118		(2S)-2-([1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)propan-1-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,59 Hz, 3H), 3,16 - 3,23 (m, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 2H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 5,79 - 5,91 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 7,93 - 8,03 (m, 3H), 8,05 - 8,08 (m, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 8,88 - 8,91 (m, J=1,65 Hz, 1H). CL-EM 336	26
119		[(1S,6R)-6-([1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)ciclohex-3-en-1-il]metanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2,03 - 2,18 (m, 3H), 2,24 - 2,33 (m, 1H), 2,41 - 2,44 (m, 2H), 3,16 - 3,24 (m, 2H), 4,39 - 4,47 (m, 1H), 5,56 - 5,63 (m, 1H), 5,68 - 5,76 (m, 1H), 5,84 - 5,92 (m, J=7,42 Hz, 2H), 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1H), 7,75 - 7,83 (m, 2H), 7,96 - 8,03 (m, 2H), 8,17 -8,21 (m, 1H), 8,32 - 8,38 (m, 1H), 8,90 (d, J=4,40 Hz, 1H), CL-EM 388	26
120		(2R)-2-([1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)propan-1-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,17 (d J=6,59 Hz, 3H), 3,16 - 3,23 (m, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 2H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 5,79 - 5,91 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 7,93 - 8,03 (m, 3H), 8,05 - 8,08 (m, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 8,88 - 8,91 (m, J=1,65 Hz, 1H). CL-EM 336	26
121		N,N-Dimetil-N~3~[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]-	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2,79 - 2,80 (m, 8H), 3,55 - 3,60 (m, J=6,04 Hz, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1H), 7,74 - 7,77 (m, J=8,52 Hz, 1H),	26

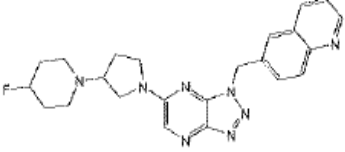
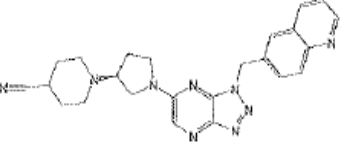
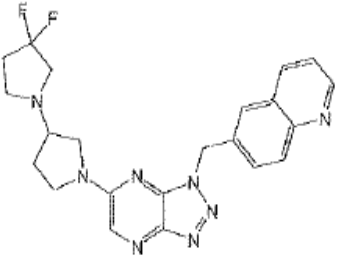
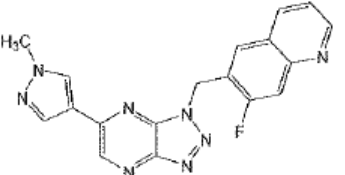
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		beta.alanin-amida	7,94 (s, 1H), 7,97 - 8,03 (m, J=8,52 Hz, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H). CL-EM 377	
122		N-(Pirazol[1,5-a]pirimidin-3-ilmetil)-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,74 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,99 - 7,05 (m, 1H), 7,53 (dd, J=8,38, 3,98 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,65, 2,06 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,96 - 8,02 (m, J=8,79 Hz, 1H), 8,08 - 8,11 (m, 1H), 8,25 - 8,26 (m, 1H), 8,33 (d, J=7,42 Hz, 1H), 8,57 - 8,58 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,00 - 9,08 (m, 1H). CL-EM 409	26
123		1-(Quinolin-6-ilmetil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,81 - 1,90 (m, 1H), 2,20 - 2,27 (m, 1H), 3,56 - 3,58 (m, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 3,81 - 3,92 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,52 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,99 - 8,03 (m, J=8,52 Hz, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 1H), 8,31 - 8,41 (m, J=8,52 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H). CL-EM 348	26
124		N-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,48 - 0,63 (m, J=4,40 Hz, 2H), 0,75 - 0,90 (m, 2H), 1,70 - 1,81 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,38, 4,26 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 8,34 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,85 - 8,92 (m, 1H). CL-EM 398	26
125		N-Metil-N-3-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]-beta-alaninamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,43 (t, J=6,32 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,58 (t, J=6,32 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,99 - 8,04 (m, J=8,52 Hz, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H). LC-EM 363	26
126		N-[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,81 - 1,82 (m, 1H), 1,97 - 1,99 (m, 1H), 3,68 - 3,79 (m, 2H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,54	26

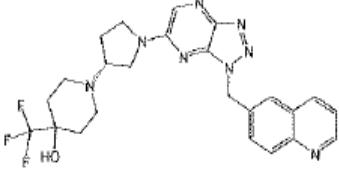
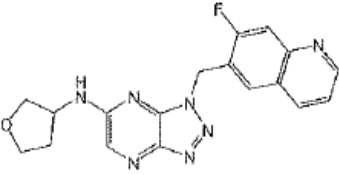
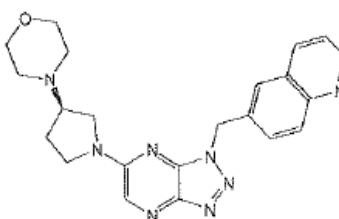
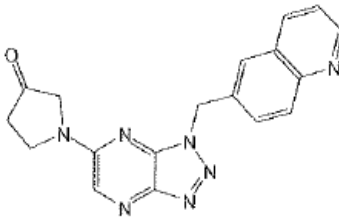
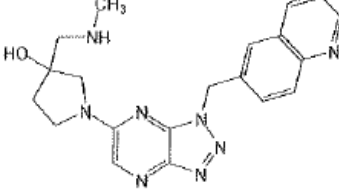
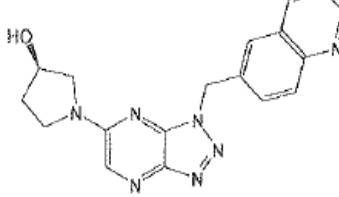
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		-b]pirazin-6- amina	(dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1H), 7,75 - 7,82 (m, 1H), 8,00 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,32 - 8,44 (m, 2H), 8,85 - 8,92 (m, 1H) (cinco protones alifáticos no resueltos, debido a los picos del agua y disolvente) CL-EM 389	
127		[(1R,2R)-2-({[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino}metil)ciclopropil]metanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,29 - 0,50 (m, 2H), 0,86 - 1,03 (m, 2H), 3,15 - 3,24 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,10, 3,98 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), (dos protones alifáticos no resueltos, debido a los picos del agua y disolvente). CL-EM 362	26
128		N-[(15-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,19 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,54 (dd, J=8,24, 4,67 Hz, 1H), 7,76 (d, J=6,59 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,99 - 8,03 (m, J=8,24 Hz, 1H), 8,04 - 8,07 (m, 1 H), 8,29 - 8,40 (m, 2H), 8,89 - 8,90 (m, 1H). CL-EM 386	26
129		[(1S, 2S)-2-({[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4-5-b]pirazin-6-il]amino}metil)ciclopropil]metanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,24 - 0,50 (m, 2H), 0,86 - 1,02 (m, 2H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 5,88 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,20, 1,80 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,97 - 8,04 (m, J=8,79 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,16 - 8,23 (m, 1H), 8,36 (d, J=7,69 Hz, 1H), 8,86 - 8,89 (m, 1H), (dos protones alifáticos no resueltos, debidos al pico del agua). CL-EM 362	26
130		N-[(3-Metioxetan-3-il)metil]-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,22 (s, 3H), 3,61 (d, J=5,77 Hz, 2H), 4,15 (d, J=5,49 Hz, 2H), 4,41 (d, J=5,49 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=7,97, 4,12 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,97 - 8,04 (m, J=8,52 Hz, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,34 (d, J=7,69 Hz, 1H), 8,87 - 8,90 (m, 1 H), CL-EM 362	26
131		(3S4R)-4-[[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,60 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 3,65 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 3,93 (dd,	

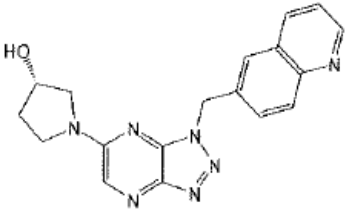
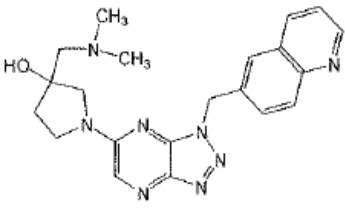
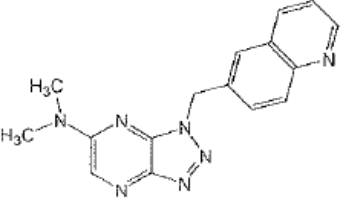
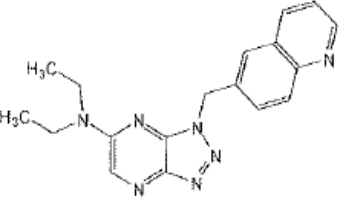
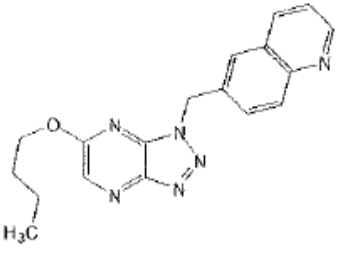
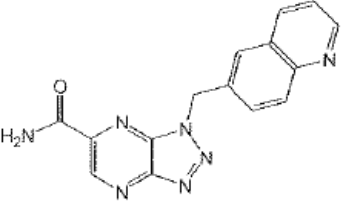

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		-b]pirazin-6-il]amino}tetrahidrofuran-3-ol	J=9,34, 4,67 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J=9,34, 4,94 Hz, 1 H), 4,23 - 4,24 (m, 2 H), 5,92 (s, 2 H), 7,54 (dd, J8,38, 3,98 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,96-804 (m, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,29 - 8,39 (m, 2 H), 8,86 - 8,93 (m, 1 H), CL-EM 364	26
132		1-Etoxi-3-[[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino]propan-2-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05 (t, J=6,87 Hz, 3H), 3,81 - 3,92 (m, 2 H), 5,87 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1H), 7,78 (d, J=6,87 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,11 - 8,18 (m, 2 H), 8,35 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,86 - 8,89 (m, 1H) (cinco protones alifáticos no resueltos, debidos a los picos de agua y disolvente). CL-EM 380	26
133		((3R)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il]metil)carbamat o de terc-butilo	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,41 (s, 9H), 1,79 - 1,91 (m, 1H), 2,13 - 2,23 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 2H), 3,39 (dd, J=11,12, 6,82 Hz, 1H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 3,73 - 3,81 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,46, 4,42 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=8,84, 1,77 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,84 (dd, J=4,29, 1,77, 1H)	27
134		(3R)-N-Metil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-amina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2,33 - 2,43 (m, 1H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 3,90 - 4,01 (m, 2H), 4,02 - 4,11 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 8,13 (dd, J=7,96, 5,43 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,22 - 9,27 (m, 2H)	27
135		N-Metil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-4-amina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 2,25 (d, J=10,86 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,12 - 3,22 (m, 2H), 3,38 - 3,49 (m, 1H), 4,79 (d, J=13,89 Hz, 2H), 6,09 (s, 2H), 8,13 (dd, J=8,34, 5,56 Hz, 1H), 8,23 - 8,31 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,20 - 9,27 (m, 2H)	27
136		1-((3R)-1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pyrrolidin-3-	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,87 - 1,97 (m, 1H), 2,31 - 2,41 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,08- 3,19 (m, 2H), 3,44 (dd, J=11,24, 7,71 Hz, 1H), 3,65 - 3,73 (m, 1H), 3,89	27

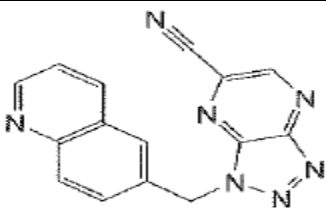
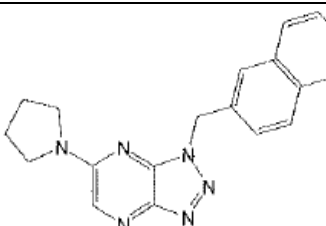
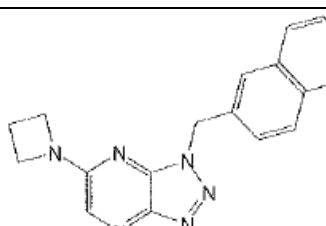
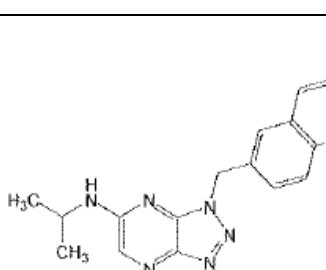
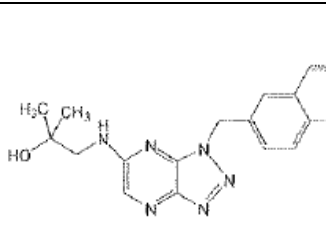
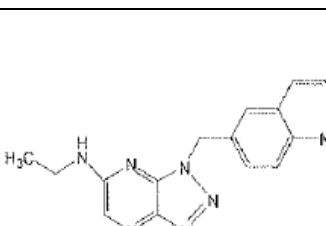
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		il)metanamina	(ddd, J=11,31, 8,02, 3,66 Hz, 1H), 3,98 (dd, J=10,74, 7,71 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 8,07 (dd, J=8,34, 5,31 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,23 (d, J=1,77 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,15 (d, J=8,59 Hz, 1H), 9,20 (dd, J=5,31, 1,52 Hz, 1H)	
137		N-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]etano-1,2-diamina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 3,27 (t, J=5,94 Hz, 3H), 3,81 (t, J=5,81 Hz, 2H), 6,11 (s, 2H), 8,11 - 8,15 (m, 2H), 8,24 - 8,27 (m, 1H), 8,27 - 8,31 (m, 1H), 8,37 (d, J=0,76 Hz 1H), 9,24 (d, J=6,57 Hz, 2H)	27
138		2-[[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino]etanol	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,44 (c, J=5,73 Hz, 2H), 3,58 (c, J=5,64 Hz, 2H), 4,82 (t, J=5,31 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,01 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (t, J=4,93 Hz, 1H), 8,36 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H)	27
139		2-Metil-2-[[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino]propan-1-ol	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,30 (s, 6H), 3,58 (d, J=6,06 Hz, 2H), 4,74 (t, J=6,06 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (dd, J=8,97, 1,89 Hz, 1H), 7,98 - 8,01 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,34 (dd, J=8,21, 1,14 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	27
140		N-2-[[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]glicinamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,99 (d, J=5,81 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,37 (dd, J=8,59, 1,01 Hz, 1H), 8,42 (t, J=5,18 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H)	27
141		2-Metil-N~1~[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]propan-1,2-diamina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,41 (s, 6H), 3,72 (s, 2H), 6,14 (s, 2H), 8,07 (dd, J=8,34, 5,31 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,16 - 8,21 (m, 1H), 8,22 - 8,27 (m, 1H), 8,29 (d, J=0,76 Hz, 1H), 9,15 (d, J=8,34 Hz, 1H), 9,20 (dd, J=5,31, 1,52 Hz, 1H)	27
142		6-[[6-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 - 1,68 (m, J=13,23, 9,22, 9,00, 4,17 Hz, 2H), 1,92 - 1,99	

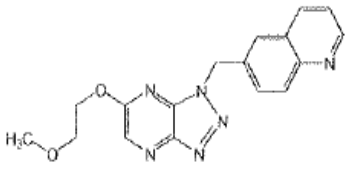
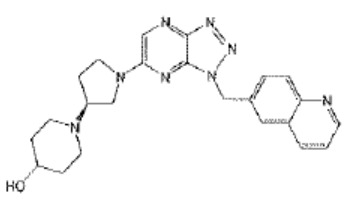
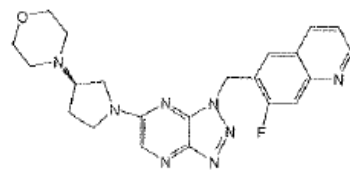
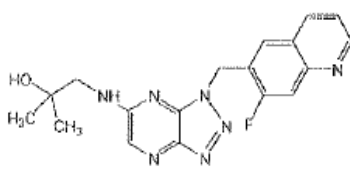
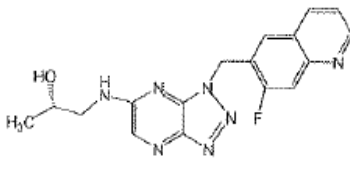
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil}quinolina	(m, 2H), 3,44 (ddd, J=11,75, 9,47, 2,78 Hz, 2H), 3,79 (ddd, J=11,75, 4,42, 4,29 Hz, 2H), 5,19 (ddd, J=13,14, 8,72, 3,92 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 7,55 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,72, 2,15 Hz, 1H), 7,99 - 8,02 (m, 2H), 8,36 (dd, J=8,46, 1,14 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	28
143		1-(Quinolin-6-ilmetil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,36 - 1,46 (m, 2H), 1,79 - 1,86 (m, 2H), 3,35 - 3,41 (m, 2H), 3,77 - 3,84 (m, 2H), 3,86 - 3,96 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,14 (d, J=6,82 Hz, 1H), 8,34 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	27
144		N-(2,2-Difluoroetil)-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,78 - 3,89 (m, J=15,66, 15,66, 5,05, 4,29 Hz, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,20 (t, J=55,93, 3,79, 3,60 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,34, 1,26 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,55 (t, J=5,18 Hz, 1H), 8,89 (d, J=4,04 Hz, 1H)	27
145		1-(Quinolin-6-ilmetil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,80 - 1,91 (m, 1H), 2,18 - 2,28 (m, 1H), 3,57 (dd, J=9,09, 3,28 Hz, 1H), 3,73 (td, J=8,15, 5,68 Hz, 1H), 3,80 - 3,92 (m, 2H), 4,37 - 4,47 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,44 (d, J=6,06 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,39 Hz, 1H)	27
146		1-(Quinolin-6-ilmetil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,80 - 1,91 (m, 1H), 2,18 - 2,28 (m, 1H), 3,57 (dd, J=9,09, 3,28 Hz, 1H), 3,73 (td, J=8,15, 5,68 Hz, 1H), 3,80 - 3,92 (m, 2H), 4,37 - 4,47 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,44 (d, J=6,06 Hz, 1H), 8,89	27

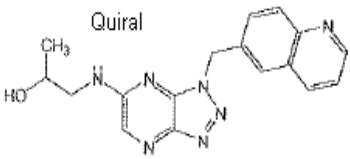
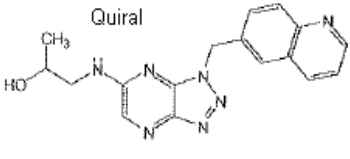
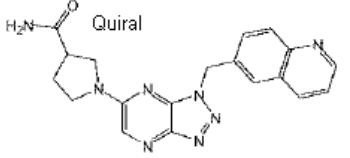
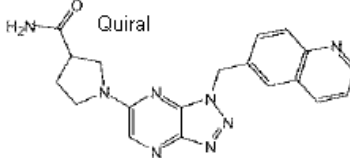
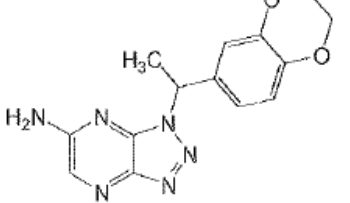
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
			(dd, J=4,17, 1,39 Hz, 1H)	
147		6-({6-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil}quinolina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 - 1,78 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 3H), 2,18 - 2,29 (m, 1H), 2,33 - 2,45 (m, 2H), 2,52 - 2,74 (m, 3H), 2,92 - 3,04 (m, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 1H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,97 (m, 1H), 4,56 - 4,83 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,04, 1,52 Hz, 1H)	27
148		1-((3R)-1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il]piperidin-4-carbonitrilo	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 - 1,77 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 3H), 2,18 - 2,27 (m, 1H), 2,31 - 2,43 (m, 2H), 2,56 - 2,62 (m, 1H), 2,63 - 2,73 (m, 2H), 2,83 - 2,94 (m, 1H), 2,94 - 3,06 (m, 1H), 3,43 - 3,54 (m, 1H), 3,74 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,96 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,01 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	27
149		6-({6-[3,3-Difluoro-1,3'-bipirrolidin-1'-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil}quinolina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,90 - 2,01 (m, 1H), 2,14 - 2,18 (m, 1H), 2,19 - 2,29 (m, 2H), 2,78 (t, J=7,83 Hz, 2H), 2,96 - 3,07 (m, 3 H), 3,46 (dd, J=10,11, 6,57 Hz, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 1H), 3,70 - 3,81 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 1H), 8,86 - 8,92 (m, 1H)	31
150		7-Fluoro-6-({6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil}quinolina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,94 (s, 3H), 6,17 (s, 2H), 7,54 (dd J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,84 (d, J=11,37 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,92 (dd, J=4,17, 1,39 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H)	32
151		1-((3R)-1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il]-4-(fluorometil)piper	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2,07 - 2,19 (m, 3H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 2,66 - 2,78 (m, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 3H), 3,65 - 3,77 (m, 3H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 4,12 - 4,23 (m, 1H), 4,27 (dd, J=11,24, 7,45 Hz, 1H), 6,04	27

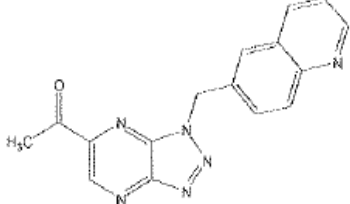
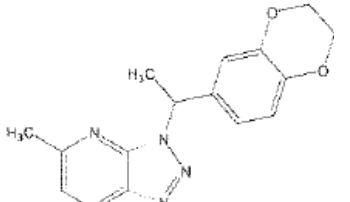
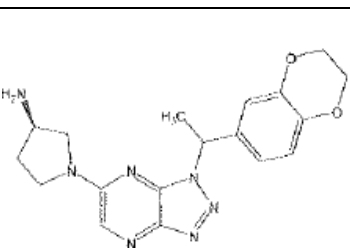
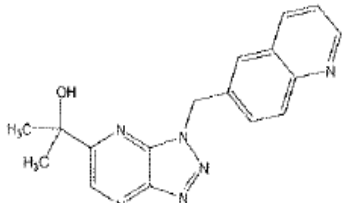
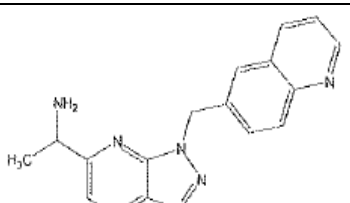
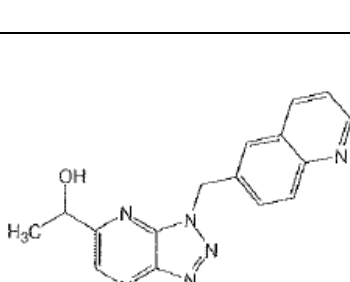
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		idin-4-ol	(s, 2H), 7,81 (dd, J=8,34, 4,80 Hz, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,74 (d, J=8,59 Hz, 1H), 9,03 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1H)	
152		1-((7-Fluoroquinolin-6-yl)methyl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,76 - 1,85 (m, 1H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 3,52 (dd, J=9,09, 3,28 Hz, 1H), 3,70 (td, J=8,21, 5,56 Hz, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 2H), 4,29 - 4,38 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,81 (d, J=11,37 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,41 (d, J=6,82 Hz, 2H), 8,90 - 8,99 (m, 1H)	27
153		6-((3R)-3-morfolin-4-ilpirrolidin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,45 - 2,56 (m, 1H), 2,64 - 2,73 (m, 1H), 3,33 - 3,42 (m, 2H), 3,59 - 3,67 (m, 2H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,95 - 4,15 (m, 7 H), 4,26 (dd, J=11,24, 7,45 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 8,13 (dd, J=8,34, 5,56 Hz, 1H), 8,24 - 8,34 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 9,23 - 9,31 (m, 2H)	27
154		1-((1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)pirrolidin-3-ona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,75 (t, J=7,71 Hz, 2H), 4,00 (t, J=7,71 Hz, 2H), 4,10 (ddd, J=10,86, 5,81, 5,56 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,94- 8,03 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	31
155		3-((metilamino)metil)-1-((1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)pirrolidin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,23 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,32 - 3,41 (m, 2H), 3,69 - 3,78 (m, 1H), 3,83 - 3,94 (m, 3H), 6,08 (s, 2H), 8,13 (dd, J=8,46, 5,43 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,21 - 9,29 (m, 2H)	37
156		(3R)-1-((1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)pirrolidin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,96 - 2,04 (m, 1H), 3,59 - 3,71 (m, 3H), 4,44 (sa, 1H), 5,14 (sa, 1H), 5,89 (s, 2H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,88 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	27

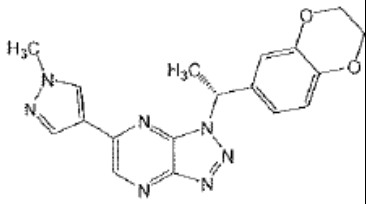
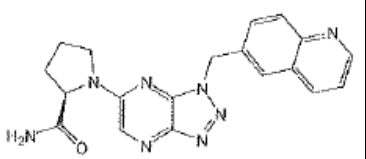
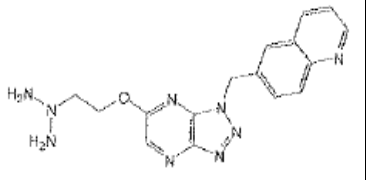
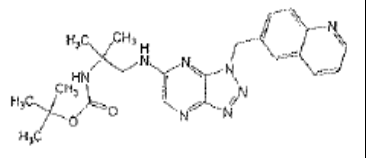
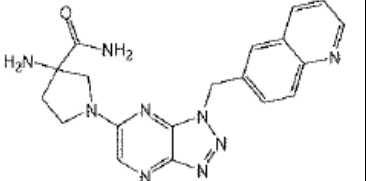
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
157		(3S)-1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,96 - 2,07 (m, 2H), 3,60 - 3,72 (m, 3H), 4,44 (sa, 1H), 5,10 (sa, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 1H), 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H)	27
158		3-[(Dimetilamino)metil]-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,13 (s, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,86 (s, 2H), 3,61 (d, J=11,37 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,86 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,81 - 8,87 (m, 1H)	37
159		N,N-Dimetil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,28 (s, 6 H), 6,02 (s, 2H), 7,87 (dd, J=8,34, 5,05 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,12 - 8,23 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,84 (d, J=8,34 Hz, 1H), 9,06 (dd, J=5,05, 1,52 Hz, 1H)	27
160		N,N-Dietil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,22 (t, J=6,95 Hz, 6H), 3,69 (c, J=7,07 Hz, 4H), 6,00 (s, 2H), 7,85 (dd, J=8,34, 5,05 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,11 - 8,16 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,81 (d, J=8,08 Hz, 1H), 9,01 - 9,09 (m, 1H)	27
161		6-[(6-Butoxi-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (t, J=7,33 Hz, 3H), 1,48 (dc, J=15,00, 7,46 Hz, 2H), 1,75 - 1,83 (m, 2H), 4,46 (t, J=6,57 Hz, 2H), 6,13 (s, 2H), 7,92 (dd, J=8,59, 5,05 Hz, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,91 (d, J=8,34 Hz, 1H), 9,11 (d, J=4,29 Hz, 1H)	28
162		1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 6,03 (s, 2H), 7,83 (dd, J=8,59, 4,80 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=8,97, 1,89 Hz, 1H), 8,11 - 8,18 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,77 (d, J=8,08 Hz, 1H), 9,03 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1H)	36
163		1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,28 (s, 2H), 7,55 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,72, 2,15 Hz, 1H), 7,99 -	33

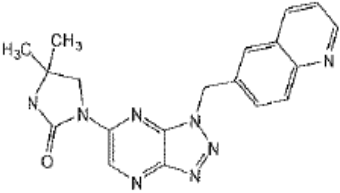
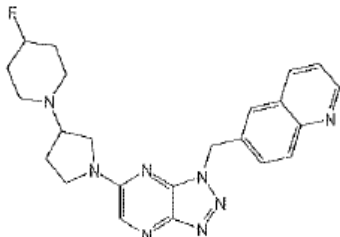
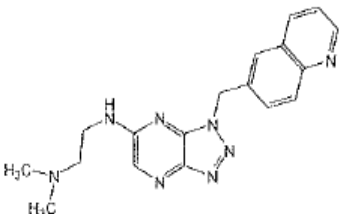
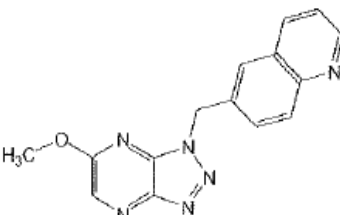
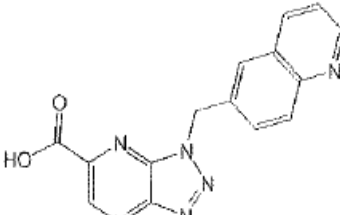
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		carbonitrilo	8,04 (m, 2H), 8,33 - 8,37 (m, 1H), 8,91 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H)	
164		6-[(6-Pirrolidin-1-il-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,90 - 2,00 (m, 4H), 3,52 - 3,60 (m, 4H), 5,90 (s, 2H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,77 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,34 - 8,38 (m, 1H), 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H)	27
165		6-[(6-Azetidin-1-il-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,37 - 2,46 (m, J=7,58, 7,58, 7,58 Hz, 2H), 4,22 (t, J=7,45 Hz, 4H), 5,90 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,89 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,99 - 8,02 (m, 2H), 8,34 - 8,38 (m, 1H), 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H)	27
166		N-Isopropil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,32 Hz, 6H), 4,00 - 4,10 (m, J=6,57, 6,57, 6,57 Hz, 4H), 5,87 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,77 Hz, 1H), 7,97 - 8,02 (m, 2H), 8,08 (d, J=7,07 Hz, 1H), 8,32 - 8,36 (m, 1H), 8,88 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H)	27
167		2-Metil-1-([1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)propan-2-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 (s, 6 H), 3,34 - 3,36 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,08 (t, J=5,18 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,34 (d, J=7,33 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H)	27
168		N-Etil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (t, J=7,20 Hz, 3H), 3,38 (td, J=7,20, 5,31 Hz, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 8,20 (t, J=4,80 Hz, 1H), 8,32 - 8,38 (m, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	27

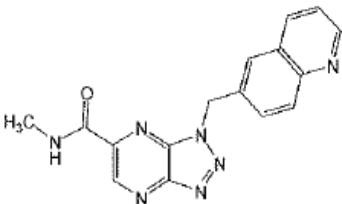
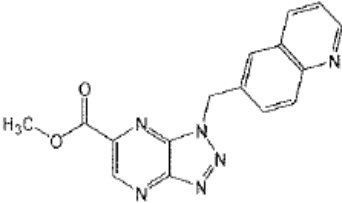
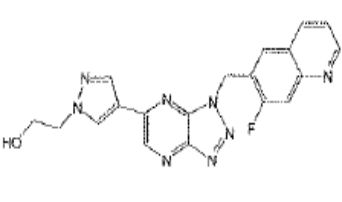
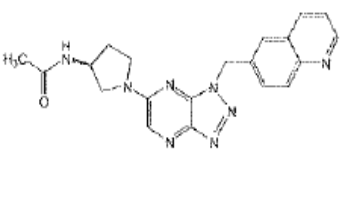
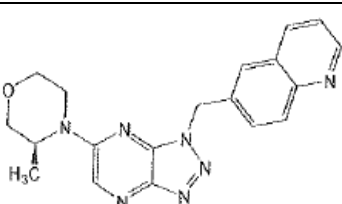
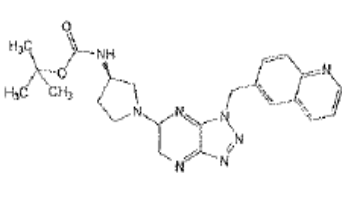
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
169		6-((2-metoxietoxi)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil} quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,35 (s, 3H), 3,70 - 3,80 (m, 2H), 4,62 (dd, J=5,43, 3,92 Hz, 2H), 6,09 (s, 2H), 7,57 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,98 - 8,06 (m, 2H), 8,31 - 8,40 (m, 2H), 8,87 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H)	28
170		1-((3R)-1-[1-(6-quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6il]piperidin-3-il)etanol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 - 1,44 (m, 2H), 1,69 - 1,77 (m, 3H), 2,08 - 2,17 (m, 3H), 2,66 - 2,76 (m, 1H), 2,80 (d, J=10,36 Hz, 1H), 2,86 - 2,96 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 3H), 3,49 - 3,60 (m, 1H), 3,80 (d, J=8,59 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H), 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,18 - 8,27 (m, 1H), 8,35 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1H)	27
171		7-Fluoro-6-((3R)-3-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil}quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,77-1,88 (m, 1H), 2,15 - 2,26 (m, 1H), 2,35 - 2,47 (m, 3H), 2,85 - 2,96 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,53 - 3,63 (m, 5H), 3,70 - 3,91 (m 2H), 5,93 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,77 - 7,87 (m, 1H), 8,08 (dd, J=3,16, 1,64 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,41 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,90 - 8,98 (m, 1H)	27
172		1-((1-((7-Fluoroquinolin-6-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)amino)propan-2-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (s, 6H), 3,27 (d, J=4,04 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,46, 4,17 Hz, 1H), 7,80 (d, J=11,37 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,08 Hz, 2H), 8,21 (s 1H), 8,39 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,92 (d, J=4,04 Hz, 1H)	27
173		(2S)-1-((1-((7-Fluoroquinolin-6-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)amino)propan-2-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,32 Hz, 3H), 3,13 - 3,23 (m, 2H), 3,26 - 3,31 (m, 1H), 3,73 - 3,83 (m, 1H), 4,79 (d, J=4,80 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,80 (d, J=11,37 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,09 - 8,16 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,40 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,90 - 8,96 (m, 1H)	27
174		1-((1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)amino)propan-	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,32 Hz, 3H), 3,23 (ddd, J=13,14, 6,44, 6,19 Hz, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 1H), 3,78 - 3,87	27

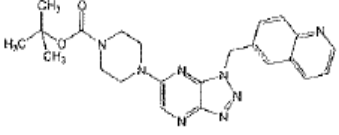
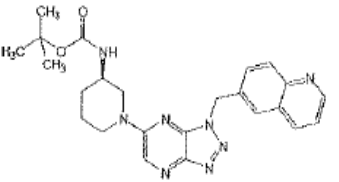
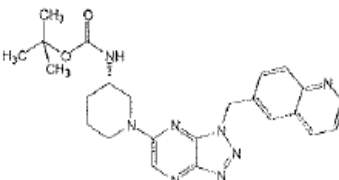
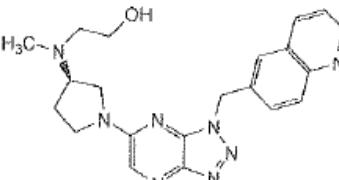
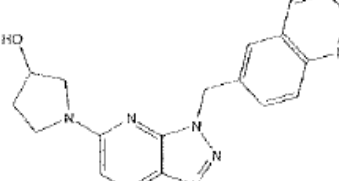
Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
		2-ol	(m, J=5,79, 5,79, 5,70, 5,70, 5,56, 5,56 Hz, 1H), 4,82 (d, J=4,80 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 1H), 8,35 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,04, 1,52 Hz, 1H)	
175		1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino}propan-2-ol	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,07 (d, J=6,32 Hz, 3H), 3,23 (ddd, J=13,14, 6,44, 6,19 Hz, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 1H), 3,78 - 3,87 (m, J=5,79, 5,79, 5,70, 5,70, 5,56, 5,56 Hz, 1H), 4,82 (d, J=4,80 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 1H), 8,35 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,04, 1,52 Hz, 1H)	27
176		1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-carboxamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,05 - 2,16 (m, 1H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 3,62 - 3,70 (m, 1H), 3,70 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,76 (dd, J=8,46, 1,39 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,00 ((d, J=8,59 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,86-8,93 (m, 1H)	29
177		1-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,05 - 2,16 (m, 1H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 3,62 - 3,70 (m, 1H), 3,70 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,76 (dd, J=8,46, 1,39 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,00 ((d, J=8,59 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,86-8,93 (m, 1H)	29
178		3-[1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-ilamina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,71 - 6,84 (m, 4H), 5,88 (d, J=7,33 Hz, 1H), 4,09 - 4,25 (m, 4H), 1,92 (d, J=7,07Hz, 3H)	15

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
179		1-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanon	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,91 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 8,37 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,01 - 8,11 (m, 2H), 7,87 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 2,74 (s, 3H)	21
180		1-[1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-metil-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,74 (s, 1H), 6,91 (d, J=2,02 Hz, 1H), 6,76 - 6,88 (m, 2H), 6,25 (c, J=6,82 Hz, 1H), 4,18 (s, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,03 (d, J=7,07 Hz, 3H)	17
181		(R)-1-{3-[1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirrolidin-3-ilamina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,39 (s, 2H), 8,15 - 8,28 (m, 1H), 6,86 - 6,98 (m, 2H), 6,73 - 6,86 (m, 1H), 6,00 (dd, J=7,07, 3,03 Hz, 1H), 4,13 - 4,27 (m, 4H), 3,93 - 4,08 (m, 1H), 3,66 - 3,90 (m, 4H), 2,35 (s, 1H), 2,20 (s, 1H) 1,99 (d, J=7,07 Hz, 3H)	16
182		2-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-propan-2-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,35 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,92 - 8,09 (m, 2H), 7,76 - 7,85 (m, 1H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 1,55 (s, 6H)	22
183		1-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etilamina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1H), 7,94 - 8,10 (m, 2H), 7,79 (dd, J=8,72, 2,15 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,30 (c, J=6,57 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,36 - 1,50 (m, J=6,44, 6,44 Hz, 3H),	23
184		1-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H), 8,28 - 8,43 (m, 1H), 8,02 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,77 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 5,91 (d, J=4,80 Hz, 1H), 4,86 - 5,13 (m, 1H), 1,43 - 1,55 (m, 3H)	23

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
185		1-[(R)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,00 (d, J=2,27 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=8,46, 2,15 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,34 Hz, 1H), 6,23 (d, J=7,33 Hz, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,94 (s, 3H), 2,07 (d, J=7,33 Hz, 3H)	40
186		1-[1-(Quinolin-6-ylmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]-D-prolinamida	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2,12 - 2,23 (m, 3H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 3,72 (dt, J=9,66, 7,55 Hz, 1H), 3,89 - 3,96 (m, 1H), 4,64 (dd, J=8,34, 2,27 Hz, 1H), 5,86 - 5,97 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 8,00 - 8,04 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,84 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H)	27
187		N,N-dimetil-2-[[1-(quinolin-6-ylmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]oxi]etanamina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,13 (s, 6H), 2,61 (t, J=5,67 Hz, 2H), 4,50 (t, J=5,67 Hz, 2H), 6,06 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,31, 4,03 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,69, 2,14 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,76 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,81 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=8,31, 1,01 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,15, 1,84 Hz, 1H)	28
188		(1,1-Dimetil-2-[[1-(quinolin-6-ylmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]amino]etil)carbamato de terc-butilo	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16 (s, 6H), 1,34 (s, 9H), 3,59 (d, J=5,81 Hz, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,59, 1,52 Hz, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 2H), 8,04 (t, J=5,43 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,35 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H)	27
189		3-Amino-1-[1-(quinolin-6-ylmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pirrolidin-3-carboxamida	(400 MHz, MeOD) δ ppm (2,03 - 2,13 (m, 1H), 2,49 - 2,61 (m, 1H), 3,68 (d, J=11,87 Hz, 1H), 3,83 - 3,94 (m, 2H), 3,99 (d, J=11,62 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=8,72, 1,98 Hz, 1H), 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,84 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H)	27

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
190		4,4-Dimetil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]imidazolidin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,77 Hz, 1H), 8,00 - 8,04 (m, 2H), 8,37 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1H), 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H)	30
191		6-({6-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil}quinolina	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67 - 1,78 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 3H), 2,17 - 2,29 (m, 1H), 2,35 - 2,46 (m, 2H), 2,53 - 2,71 (m, 3H), 2,93 - 3,03 (m, 1H), 3,44 - 3,54 (m, 1H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,97 (m, 1H), 4,54 - 4,83 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H),	27
192		N,N-Dimetil-N'-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]etano-1,2-diamina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,10 (s, 6 H), 2,39 (t, J=6,44 Hz, 2H), 3,42 (c, J=6,23 Hz, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,07 - 8,16 (m, 2H), 8,35 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	27
193		6-[(6-Metoxi-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil]quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 4,08 (s, 3H), 6,36 (s, 2H), 7,95 (dd, J=8,46, 5,18 Hz, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,94 (d, J=7,83 Hz, 1H), 9,13 (d, J=4,04 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H)	28
194		Acido 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,24 (s, 2H), 7,61 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,47 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H)	35
195		N-Metil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,92 (d, J=4,80 Hz, 3H), 6,28 (s, 2H), 7,69 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 2H), 8,55 (d, J=7,83 Hz, 1H), 9,02 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1H), 9,13 (c,	36

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
			J=4,46 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H)	
196		1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-carboxilato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,95 (s, 3H), 6,25 (s, 2H), 7,49 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 4H), 7,75 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,29 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,86 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H)	34
197		2-(4-{{1-[(7-fluoroquinolin-6-il)metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]-1H-pirazol-1-il)etanol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,78 (t, J=5,43 Hz, 2H), 4,24 (t, J=5,43 Hz, 2H), 6,18 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,84 (d, J=11,37 Hz, 1H), 8,15 (d, J=8,34 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,33 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,93 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H)	39
198		N-{{(3S)-1-[(1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,81 (s, 3H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H), 3,41 - 3,50 (m, 2H), 3,60 - 3,78 (m, 2H), 4,39 (sa, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,77 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=6,57 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,33 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1H)	27
199		6-{{(6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil)quinolina	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (d, J=6,04 Hz, 3H), 3,73 - 3,77 (m, 5H), 5,92 - 5,93 (m, 2H), 7,49 - 7,58 (m, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 1H), 7,94 - 8,04 (m, 2H), 8,30 - 8,39 (m 1H), 8,46 - 8,53 (m, 1H), 8,84 - 8,93 (m, 1H) (dos protones alifáticos no resueltos, debido al pico del agua)	27
200		(R)-1-(3-((1-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 (s, 9H), 1,88 - 1,99 (m, 1H), 2,10 - 2,22 (m, 1H), 3,44 (dd, J=11,49, 4,42 Hz, 1H), 3,61 - 3,73 (m, 3H), 4,12 - 4,23 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,27 (d, J=5,56 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,26 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz,	26

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
			1H)	
201		4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,42 (s, 9H), 3,41 - 3,49 (m, 4H), 3,75 - 3,82 (m, 4H), 5,93 (s, 2H), 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,37 (d, J=7,33 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H),	26
202		(R)-1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,43 (s, 9H), 1,54- 1,65 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 1H), 1,94 - 2,03 (m, 1H), 3,24 - 3,27 (m, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 1H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 4,37 (dd, J=13,52, 3,41 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,37 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,83 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H)	26
203		(S)-1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	(400 MHz, DICLOROMETANO-d2) δ ppm 1,43 (s, 9H), 1,58 - 1,69 (m, 2H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 1,95 - 2,04 (m, 1H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,46 - 3,57 (m, 1H), 3,63 - 3,73 (m, 1H), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 4,23 (dd, J=13 14, 3,28 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,40 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,17 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,87 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	26
204		Sal de TFA de 2-(metil((3R)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il)amino)etanol	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,43 (td, J=8,21, 5,05 Hz, 1H), 2,64 - 2,74 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,34 - 3,46 (m, 3H), 3,70 - 3,79 (m, 1H), 3,86 - 3,97 (m, 3H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 7,90 (dd, J=8,34, 5,05 Hz, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 1H), 8,18 (d, J=8,84 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,86 (d, J=7,83 Hz, 1H), 9,09 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1H)	41
205		Sal de TFA de 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,96 - 2,04 (m, 2H), 3,61 - 3,72 (m, 3H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 5,05 - 5,17 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H)	41

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/CL-EM	Procedimiento
206		Sal de TFA de 6-((6-[(3R)-3-morfolin-4-ilpirrolidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,76 – 1,88 (m, 1H), 2,16 – 2,27 (m, 1H), 2,36 – 2,46 (m, 3H), 2,86 – 2,97 (m, 1H), 3,40 – 3,41 (m, 3H), 3,55 – 3,66 (m, 4H), 3,79 – 3,94 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	41
207		Sal de TFA de 6-((6-[(3R)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86– 2,02 (m, 5H), 2,18 – 2,28 (m, 1H), 2,54 – 2,65 (m, 4H), 3,04 – 3,16 (m, 1H), 3,33 – 3,38 (m, 1H), 3,45 – 3,57 (m, 1H), 3,75 – 3,85 (m, 1H), 3,85 – 3,97 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,26 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,33 – 8,38 (m, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H)	41
208		Sal de TFA de 6-((6-[(3R)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,89 – 1,97 (m, 5H), 2,18 – 2,25 (m, 1H), 2,52 – 2,64 (m, 4H), 3,03 – 3,14 (m, 1H), 3,45 – 3,55 (m, 2H), 3,70 – 3,82 (m, 1H), 3,86 – 3,94 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,88 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1H)	41

Tabla 5

Ej.	Estructura	Nombre	RMN	Procedimiento
209		Sal mesilato de 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirazol-1-il]etanol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,06 – 9,30 (m, 1H), 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 – 8,40 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 – 8,09 (m, 2H), 7,82 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,24 (t, J=5,31 Hz, 2H), 3,78 (t, J=5,31 Hz, 2H)	42
210		Acido [4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirazol-1-il]acético	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (dd, J=8,19, 1,60 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 – 8,08 (m, 2H), 7,83 (dd, J=8,67, 1,88 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,29, 4,33 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,59 (s, 2H).	43

Ej.	Estructura	Nombre	RMN	Procedimiento
211		N,N-Dimetil-3-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-1Hpirazol-1-il)propan-1-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,47 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,94 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,30 (t, J=6,69 Hz, 2H), 3,07 (dt, J=10,55, 5,21 Hz, 2H), 2,77 (d, J= 4,55 Hz, 6H), 2,16 - 2,25 (m, 2H). CL-EM 413	44
212		6-((S)-1-(6-Bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil)-quinolina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1H), 8,28 - 8,46 (m, 1H), 7,94 - 8,08 (m, 2H), 7,82 (dd, J=8,85, 2,07 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1H), 6,50 - 6,66 (m, J=7,16 Hz, 1H), 2,19 (d, J=6,97 Hz, 3H)	44
213		6-((1-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil)-quinolina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,14, 1,51 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 - 8,43 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 - 8,11 (m, 2), 7,81 - 7,94 (m, J=1,88 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1H), 6,46 - 6,65 (m, J=7,35 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,25 (d, J=7,16 Hz, 3H)	42
214		6-((S)-1-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil)-quinolina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,87 - 8,96 (m, 1H), 8,57 - 8,72 (m, 1H), 8,36 - 8,47 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 - 8,14 (m, J=19,97 Hz, 2H), 7,81 - 7,97 (m, 1H), 7,48 - 7,60 (m, J=8,29 Hz, 1H), 6,50 - 6,69 (m, J=7,54 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,27 (d, J=6,97 Hz, 3H)	42
215		6-((R)-1-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil)-quinolina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,87 - 8,96 (m, 1H), 8,57 - 8,72 (m, 1H), 8,36 - 8,47 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 - 8,14 (m, J=19,97 Hz, 2H), 7,81 - 7,97 (m, 1H), 7,48 - 7,60 (m, J=8,29 Hz, 1H), 6,50 - 6,69 (m, J=7,54 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3H), 2,27 (d, J=6,97 Hz, 3H)	42

Ej.	Estructura	Nombre	RMN	Procedimiento
216		2-(4-[3-(1-Quinolin-6-iletil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirazol-1-il)etanol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,82 - 8,92 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 - 8,45 (m, 1H), 8,22 - 8,33 (m, 1H), 8,05 - 8,11 (m, 1H), 7,96 - 8,04 (m, 1H), 7,82 - 7,93 (m, 1H), 7,44 - 7,59 (m, 1H), 6,47 - 6,64 (m, 1H), 4,88 - 5,05 (m, 1H), 4,17 - 4,28 (m, 2H), 3,71 - 3,86 (m, 1H), 2,24 (d, J=7,16 Hz, 3H)	42
217		2-(4-[3-(S)-1-Quinolin-6-iletil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirazol-1-il)etanol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 - 8,46 (m, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 1H), 7,97 - 8,11 (m, 2H), 7,84 - 7,94 (m, 1H), 7,53 (dd, J=8,19, 4,24 Hz, 1H), 6,49 - 6,66 (m, 1H), 4,98 (t, J=5,27 Hz, 1H), 4,24 (t, J=5,27 Hz, 2H), 3,72 - 3,84 (m, 2H), 2,24 (d, J=7,16 Hz, 3H)	42
218		2-(4-[3-(R)-1-Quinolin-6-iletil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirazol-1-il)etanol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,89 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 - 8,46 (m, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 1H), 7,97 - 8,11 (m, 2H), 7,84 - 7,94 (m, 1H), 7,53 (dd, J=8,19, 4,24 Hz, 1H), 6,49 - 6,66 (m, 1H), 4,98 (t, J=5,27 Hz, 1H), 4,24 (t, J=5,27 Hz, 2H), 3,72 - 3,84 (m, 2H), 2,24 (d, J=7,16 Hz, 3H)	42
219		2-(4-(3-Quinazolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il)etanol	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,95 (t, J=5,31 Hz, 2H), 4,33 (t, J=5,31 Hz, 2H), 6,23 (s, 2H), 8,05 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,53 (s, 1H)	42
220		6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinazolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,93 (s, 3H), 4,09 (c, J=5,14 hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 8,00 - 8,06 (m, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,60 (s, 1H)	46

Ensayos biológicos

General

- 5 Se pueden usar ensayos *in vitro* para determinar el nivel de actividad y efecto de los diferentes compuestos de la presente invención en una o más de las PK. Se pueden diseñar ensayos similares a lo largo de las mismas líneas para cualquier PD usando técnicas bien conocidas en la técnica. Véase por ejemplo, Technikova-Dobrova Z, Sardanelli AM, Papa S FEBS Lett. 1991 4 de Noviembre; 292: 69-72.

Un procedimiento general es como sigue: compuestos y reactivos de ensayo de quinasa se introducen en pocillos de ensayo. El ensayo se inicia mediante adición del enzima quinasa. Los inhibidores del enzima reducen la actividad medida del enzima.

5 En la presente se usó el ensayo espectrofotométrico acoplado en continuo para determinar el nivel de actividad y efecto de los diferentes compuestos de la presente invención sobre la actividad de la tirosina quinasa del HGFR sobre el sustrato peptídico Met-2. En el ensayo espectrofotométrico acoplado en continuo la producción en función del tiempo de ADP por la quinasa se determina por análisis de la tasa de consumo de NADH mediante medida de la disminución de absorbancia a 340 nm. A medida que la PK produce ADP, este se re-transforma en ATP mediante reacción con piruvato de fosfoenol y piruvato quinasa. El piruvato es también producido en esta reacción. El piruvato se transforma subsiguientemente en lactato mediante reacción con lactato deshidrogenasa, que transforma simultáneamente NADH en NAD. El NADH tiene una absorbancia medible a 340 nm mientras que NAD no.

10 Se proporciona a continuación el protocolo preferido en la presente para llevar a cabo los experimentos de espectrofotometría acoplada en continuo para PK específicas. No obstante, la adaptación de este protocolo para la determinación de la actividad de compuestos frente a otros RTK, así como también para CTK y STK, se encuentra dentro del alcance del conocimiento de los especialistas en la técnica.

Ensayo de espectrofotometría acoplada en continuo de HGFR

Se usó este ensayo para analizar la actividad tirosina quinasa de HGFR sobre el sustrato peptídico Met-2, un péptido derivado del bucle de activación del HGFR. Los resultados del ensayo en la forma de valores de K_i (μM) se resumen en la tabla 6.

20 Materiales y reactivos:

1.Enzima HGFR de Upstate (Met, activo) catálogo nº 14-526

2.Péptido Met-2 (bucle de activación del HGFR) Ac-ARMDYDKEYYSVHMK (peso molecular = 1960). Disolver en HEPES 200 mM, pH 7,5 a disolución madre 10 mM

3.PEP 1 M (piruvato de fosfo-enol) en HEPES 200 mM, pH 7,5

25 4.NADH 100 mM (dinucleótido B-nicotinamida adenina, forma reducida) en HEPES 200 mM, pH 7,5

5.MgCl₂ 4 M (cloruro de magnesio) en ddH₂O

6.DTT 1 M (ditiotreitól) en HEPES 200 mM, pH 7,5

7.LDH 15 unidades/ml (láctico deshidrogenada)

8.PK 15 unidades/ml (piruvato quinasa)

30 9.NaCl 5 M disuelto en ddH₂O

10.Tween-20 (calidad proteica) en solución al 10%

11.Tampón HEPES 1 M: sal sódica de (N-[2-hidroxietyl]piperazin-N-[ácido 2-etanosulfónico]). Disolver en ddH₂O, ajustar pH hasta 7,5, llevar a volumen de 1 l. Filtrar a 0,1 μm .

12.Agua de calidad HPLC; Burdick and Jackson nº 365-4, 1 x 4 litros (o equivalente)

35 13.DMSO al 100% (SIGMA)

14.Costar nº 3880 – placas de semiárea de fondo plano negras transparentes para determinación de K_i y % de inhibición.

15.Costar nº 3359 – placas de polipropileno de 96 pocillos, fondo redondo para diluciones en serie

16.Costar nº 3635 – placas de fondo plano transparentes – placa UV para % de inhibición

40 17.Beckman DU-650 con microportas para células

18.Microcubeta para células de 4 posiciones Beckman

Procedimiento:

Preparar el tampón de dilución (DB) para enzima (para preparación de 30 ml)

45 1.Concentración final de DB es DTT 2 mM, NaCl₂ 25 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,01% de Tween-20 y tampón HEPES 50 mM, pH 7,5.

2.Preparar el HEPES 50 mM añadiendo 1,5 ml de HEPES 1 M en 28,1 ml de ddH₂O. Añadir el resto de los

ES 2 376 913 T3

reactivos. En un vial cónico de 50 ml, añadir 60 µl de DTT 1 M, 150 µl de NaCl₂ 5 M, 150 µl de MgCl₂ 1 M, y 30 µl de Tween-20 al 10% obteniendo un volumen total de 30 ml.

3. Agitar con vórtex durante 5 a 10 segundos.

4. Tomar alícuotas de DB a 1 ml/tubo y etiquetar tubos como "DB HGFR"

5 5. Nota: esto se puede preparar y almacenar con antelación.

6. Congelar alícuotas no usadas en tubos de microcentrífuga en congelador a -20° C

Preparar los compuestos

1. Para placa de dilución de compuesto, añadir 4 µl de solución madre 10 mM en columna 1 de placa, y llevar el volumen hasta 100 µl con DMSO al 100%.

10 2. Programar el procedimiento de dilución Precisión 2000. Una concentración final de compuesto 200 µM en 50% de DMSO, HEPES 100 mM (dilución en serie 1:2).

Preparar tampón enzimático acoplado:

1. Concentración final en ensayo:

	Reactivo (concentración sol. madre)	Conc. final en ensayo
15	a. PEP (1 M)	1 mM
	b. NADH (100 mM)	300 µM
	c. MgCl ₂ (4 M)	20 mM
	d. DTT (1 M)	2 mM
	e. ATP (500 mM)	300 µM
20	f. HEPES 200 mM (pH 7,5)	100 mM
	g. Piruvato quinasa (PK)	15 unidades/ml
	h. Deshidrogenasa láctica (LDH)	15 unidades/ml
	i. Péptido Met-2 (10 mM)	0,500 mM
	j. HGFR	50 nM

25 2. Para un tampón de reacción de 10 ml añadir 10 µl de PEP 1 M, 33 µl de NADH 100 mM, 50 µl de MgCl₂ 4 M, 20 µl de DTT 1 M, 6 µl de ATP 500 mM y 500 µl de péptido Met-2 10 mM en tampón HEPES 100 mM pH 7,5 y agitar con vórtex/mezclar.

3. Añadir enzimas de acoplamiento, LDH y PK, a la mezcla de reacción. Mezclar mediante inversión suave.

Muestras que se ensayan

30 1. Ajustes del espectrofotómetro:

i. Longitud de onda de absorbancia (λ):	340 nm
ii. Tiempo de incubación:	10 min
iii. Tiempo de ensayo:	10 min
iv. Temperatura:	37° C

35 2. Añadir 85 µl de mezcla de reacción CE a cada pocillo de la placa de ensayo.

3. Añadir 5 µl de compuesto diluido en un pocillo de la placa de ensayo.

4. Añadir 5 µl de DMSO al 50% para control negativo en la última columna de la placa de ensayo.

5. Mezclar con pipeta multi-canal o agitador orbital.

6. Pre-incubar durante 10 minutos a 37° C

40 7. Añadir 10 µl de HGFR 500 nM a cada pocillo de la placa de ensayo; la concentración de HGFR final es 50 nM en

ES 2 376 913 T3

un volumen final total de 100 μ l.

8. Medir la actividad durante 10 minutos a $\lambda = 340$ nm y 37° C

Tabla 6

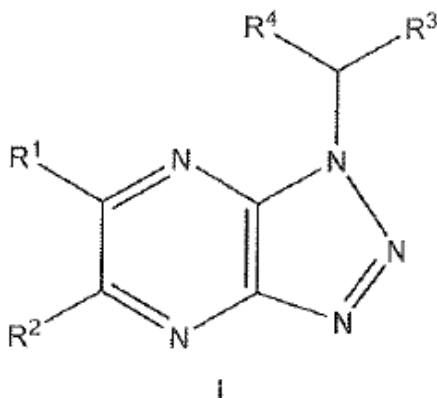
Ejemplo	Ki	Ejemplo	Ki	Ejemplo	Ki	Ejemplo	Ki
1	0,008	56	0,037	111	0,027	166	0,004
2	0,011	57	0,011	112	0,029	167	0,013
3	0,064	58	0,005	113	0,008	168	0,004
4	0,069	59	0,011	114	0,04	169	0,026
5	0,02	60	0,03	115	0,012	170	0,021
6	0,011	61	0,01	116	0,01	171	0,01
7	0,002	62	0,013	117	0,011	172	0,004
8	0,006	63	0,022	118	0,041	173	0,004
9	0,009	64	0,004	119	0,030	174	0,007
10	0,004	65	0,047	120	0,041	175	0,008
11	0,004	66	0,018	121	0,022	176	0,023
12	0,038	67	0,041	122	0,025	177	0,029
13	0,003	68	0,027	123	0,008	178	0,333
14	0,04	69	0,003	124	0,035	179	0,148
15	0,016	70	0,021	125	0,015	180	0,412
16	0,003	71	0,023	126	0,016	181	0,177
17	0,046	72	0,031	127	0,040	182	0,857
18	0,005	73	0,037	128	0,028	183	0,837
19	0,003	74	0,033	129	0,013	184	0,231
20	0,003	75	0,023	130	0,007	185	0,098
21	0,004	76	0,065	131	0,054	186	0,564
22	0,012	77	0,019	132	0,008	187	0,106
23	0,006	78	0,037	133	0,051	188	0,103
24	0,001	79	0,011	134	0,007	189	0,187
25	0,005	80	0,021	135	0,035	190	0,647
26	0,019	81	0,043	136	0,03	191	0,142
27	0,045	82	0,015	137	0,027	192	0,140
28	0,015	83	0,034	138	0,009	193	0,108
29	0,024	84	0,026	139	0,021	194	0,811
30	0,008	85	0,012	140	0,047	195	0,117
31	0,059	86	0,021	141	0,006	196	0,174
32	0,069	87	0,054	142	0,049	197	0,004

ES 2 376 913 T3

Ejemplo	Ki	Ejemplo	Ki	Ejemplo	Ki	Ejemplo	Ki
33	0,01	88	0,05	143	0,009	198	0,031
34	0,033	89	0,041	144	0,003	199	0,138
35	0,004	90	0,039	145	0,005	200	0,162
36	0,002	91	0,025	146	0,007	201	0,182
37	0,004	92	0,016	147	0,034	202	0,620
38	0,003	93	0,029	148	0,030	203	0,570
39	0,021	94	0,036	149	0,015	204	0,037
40	0,012	95	0,02	150	0,001	205	0,022
41	0,036	96	0,017	151	0,02	206	0,022
42	0,08	97	0,02	152	0,001	207	0,023
43	0,045	98	0,013	153	0,015	208	0,156
44	0,046	99	0,021	154	0,039	209	0,005
45	0,019	100	0,037	155	0,043	210	0,006
46	0,043	101	0,023	156	0,032	211	0,006
47	0,046	102	0,024	157	0,018	212	0,042
48	0,062	103	0,039	158	0,031	213	0,003
49	0,033	104	0,049	159	0,013	214	0,001
50	0,024	105	0,029	160	0,013	215	0,027
51	0,015	106	0,009	161	0,014	216	0,004
52	0,088	107	0,047	162	0,017	217	0,003
53	0,068	108	0,026	163	0,025	218	0,035
54	0,042	109	0,022	164	0,014	219	0,061
55	0,005	110	0,023	165	0,026	220	0,044

REIVINDICACIONES

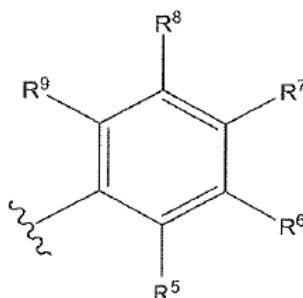
1. Un compuesto de fórmula I:



5 en la que:

10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nCH_3$, $-NR^{10}C(O)OR^{12}$, $-(CR^{12}R^{13})_nNR^{10}R^{11}$, $-O(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-N(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_3-C_8), $-CN$, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalíclicilo de 3 a 8 miembros, heteroalíclicilo de 3 a 8 miembros, heterobicclicilo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alquenoilo C_2-C_6 y alquinoilo C_2-C_6 en los que alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalíclicilo de 3 a 8 miembros, heterobicclicilo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alquenoilo C_2-C_6 y alquinoilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(R^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_n$ (heteroalíclicilo de 3 a 8 miembros), $-(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 7 miembros), $-(CH_2)_n$ (arilo C_6-C_{10}), alquenoilo C_2-C_6 y alquinoilo C_2-C_6 ;

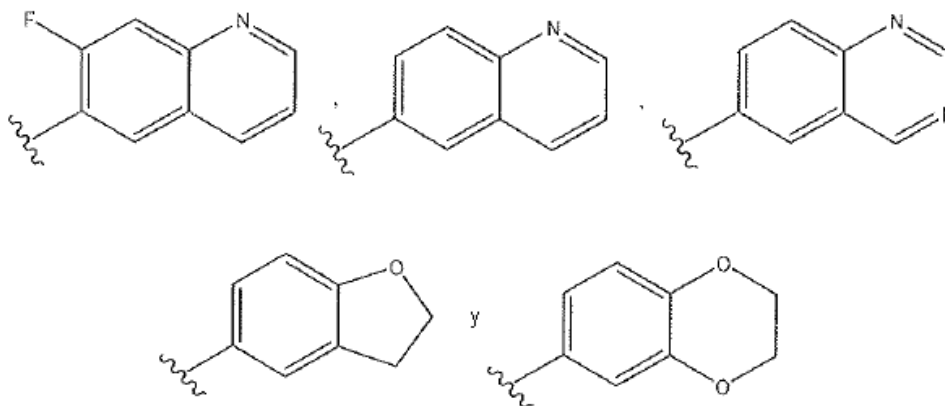
R^3 es un resto de fórmula:



20 en la que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalíclicilo de 3 a 8 miembros, heterobicclicilo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alquenoilo C_2-C_6 y alquinoilo C_2-C_6 en los que alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalíclicilo de 3 a 8 miembros, heterobicclicilo de 8 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alquenoilo C_2-C_6 y alquinoilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalíclicilo C_3-C_8 , heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alquenoilo C_2-C_6 y alquinoilo C_2-C_6 ;

30 con la condición de que uno de R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 se combine para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C_4-C_8 saturado, cicloalquilo C_5-C_8 insaturado, heteroalíclicilo de 3 a 8 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros y arilo C_6-C_{10} , en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalíclicilo C_3-C_8 , heteroarilo de 5 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , alquenoilo C_2-C_6 y alquinoilo C_2-C_6 ;

- 7.El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² es H.
 8.El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ es H.
 9.El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₆.
 10.El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ es metilo.
 5 11.El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁵ y R⁶ son H.
 12.El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R³ se selecciona de



- 13.El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de
 10 6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina,
 N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida,
 N-(2-aminoetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida,
 N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida,
 6-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina,
 15 N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida,
 6-((6-(3-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina,
 6-((6-(4-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina,
 6-((6-(1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina,
 (R)-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina,
 20 (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanol,
 (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanamina,
 6-[6-(1-etoxi-vinil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina,
 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol,
 6-[6-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina
 25 y
 6-[6-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 14.Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
 30

15.El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con c-Met en un mamífero.

16.El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un mamífero.

- 5 17.El uso de la reivindicación 16, en el que se selecciona el cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer pancreático, glioma, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, melanoma, cáncer renal, leucemia, mieloma y sarcoma.