

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 128**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2011 PCT/EP2011/003830**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12025186**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11738630 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2609098**

54 Título: **Derivados de triazolopirazina**

30 Prioridad:

27.08.2010 EP 10008927

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

29.05.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BURGDORF, LARS;
SCHULTZ, MELANIE;
DEUTSCH, CARL;
COMAS, HORACIO;
SWINNEN, DOMINIQUE;
POMEL, VINCENT;
GAILLARD, PASCALE y
HODOUS, BRIAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 614 128 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

Antecedentes de la invención

5 La invención tiene el objetivo de encontrar compuestos novedosos que tienen propiedades valiosas, en particular los que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por cinasas, en particular tirosina cinasas, además a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por cinasa.

10 Puesto que las proteína cinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para diversos estados patológicos. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteína cinasas desempeñan un papel fundamental, son procesos celulares asociados con numerosos estados patológicos tales como, pero sin limitarse a, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anómala y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

15 Uno de los acontecimientos clave en la ruta de señalización tras la activación de mastocitos es la activación de la tirosina cinasa Syk. Los mastocitos desempeñan un papel crítico en el asma y los trastornos alérgicos liberando citocinas y mediadores proinflamatorios. La agregación mediada por antígeno de FcεR1, el receptor de alta afinidad para IgE, da como resultado la activación de mastocitos. Esto desencadena una serie de acontecimientos de señalización que dan como resultado la liberación de mediadores, incluyendo histamina, proteasas, leucotrienos y citocinas. Estos mediadores producen permeabilidad vascular aumentada, producción de moco, broncoconstricción, degradación tisular e inflamación, desempeñando por tanto papeles clave en la etiología y los síntomas del asma y los trastornos alérgicos. La cinasa Syk actúa como iniciador principal de toda la señalización posterior que conduce a la liberación del mediador. El papel crítico de la cinasa Syk en la ruta de señalización se demostró mediante la inhibición completa del mediador liberado por una proteína que contiene los dominios SH2 de la cinasa Syk que funcionaban como inhibidor de la cinasa Syk (J. A. Taylor *et al*, *Molec. y Cell Biol*, 15: 4149-4157 (1995)).

20 Syk (*Spleen-Tyrosine-Kinase*, tirosina cinasa del bazo) es una tirosina cinasa no receptora de 72 kDa que pertenece a la subfamilia de tirosina cinasas intracelulares que comprende ZAP70, Pyk2, Abl, Tie2, KDR y HER, entre otras. Syk es un regulador principal de la señalización de BCR y FcR (FcγRI, II, III, FcεRI, FcαR) y se expresa en todo el linaje hematopoyético, así como en fibroblastos, osteoclastos, hepatocitos, células epiteliales y neuronales. Además del dominio cinasa C-terminal, SYK presenta dos dominios SH2 y más de 10 sitios de autofosforilación¹.

30 Por medio de ambos de sus dominios SH2, SYK se recluta específicamente a ITAM fosforilados (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs*, motivos de activación basados en tirosina del inmunorreceptor, presentes en inmunorreceptores tales como FcγRI, IIA, IIIA, FcαR, FcεRI y BCR, expresados por monocitos, macrófagos, mastocitos, neutrófilos y células B) y media específicamente en la señalización de inmunorreceptores desencadenada por la activación de estos receptores en mastocitos, células B, macrófagos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, células NK, células DC, plaquetas y osteoclastos^{1,2}.

35 Tras la reticulación de BCR, se fosforilan los residuos de tirosina en los motivos ITAM de la cola citosólica de Igα/Igβ por la cinasa de la familia Src, Lyn, que genera sitios de acoplamiento para SYK que por tanto se recluta al inmunocomplejo de BCR. SYK se fosforila entonces y se activa por la cinasa de la familia Src, Lyn. Tras la activación, SYK fosforilará la proteína adaptadora BLNK permitiendo su interacción tanto con BTK como con PLCγ2 a través de sus dominios SH2 respectivos. BTK fosforilada por SYK (y por tanto activada) a su vez fosforilará y activará PLCγ2 conduciendo a la formación de IP₃, la movilización de Ca²⁺, la activación de PKC y MAPK y la consiguiente activación de factores de transcripción NFAT, AP-1 y NFκB, dando como resultado la activación y la expresión de marcadores de superficie, la liberación de citocinas, la supervivencia y proliferación de células B³. En mastocitos, FcεRI activado por alérgenos se fosforila por LYN y FYN y recluta SYK que a su vez se fosforila por LYN y además se autofosforila, activándose completamente. SYK activada fosforila las dos moléculas adaptadoras NTAL y LAT creando más sitios de acoplamiento para proteínas que contienen SH2 tales como PLCγ1, vav y la subunidad reguladora p85 de PI3K, dando como resultado la desgranulación de mastocitos y la producción de citocinas⁴. El papel crítico de Syk en la transducción de señales de mastocitos se confirma mediante la observación reproducible de que el 10-15% de los basófilos (mastocitos circulantes) de donantes humanos que no pueden desgranularse tienen cantidades reducidas de proteína Syk^{5,6}. Además, se requiere SYK para la actividad de resorción ósea de los osteoclastos. Tras la estimulación de osteoclastos por la integrina αvβ3, SYK se fosforila, lo más probablemente por c-Src, en un mecanismo dependiente de DAP-12/FcγRII, lo que conduce a la fosforilación de SPL-76 y Vav3 y la posterior reorganización del citoesqueleto. Los osteoclastos deficientes en SYK son inactivos y muestran reorganización defectuosa del citoesqueleto. En correlación con esto, los embriones deficientes en SYK muestran una masa esquelética

defectuosa^{7,8}.

La activación mediada por BCR de células B en los ganglios linfáticos, así como la activación mediada por FcR de células dendríticas, monocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos en las articulaciones, son componentes esenciales de los mecanismos fisiopatológicos celulares que tienen lugar durante la artritis reumatoide (AR). Además, la activación de los osteoclastos conduce a la destrucción de hueso y cartílago que son sellos distintivos de esta patología⁹. La señalización por SYK debe desempeñar por tanto un papel fundamental durante el desarrollo de la artritis, tanto en la periferia como en el sitio de la inflamación¹⁰. De hecho, un inhibidor de Syk disponible por vía oral, R406 (desarrollado por Rigel) indujo una mejora significativa en las puntuaciones clínicas y redujo significativamente las concentraciones séricas de citocina, así como la erosión ósea, en un modelo murino de AR^{11,12}. Además, este inhibidor ha mostrado eficacia (mejora en las puntuaciones de ACR) y buena tolerancia en estudios de AR en fase II en seres humanos^{13,14,15}. En LES, las células B contribuyen esencialmente a la patogénesis a través de la producción de autoanticuerpos que dan como resultado la formación del complejo inmunitario, la estimulación de receptores de Fc y finalmente una activación excesiva y crónica de la inflamación. Un modelo murino de tratamiento de LES con un inhibidor de Syk dio como resultado una reducción de los números de células B foliculares y recién formadas, de zona marginal, de centro germinal con cambio de clase y por tanto efectos de mitigación de la enfermedad¹⁸. Aunque las señales de TCR se transmiten por la tirosina cinasa intracelular ZAP-70 en timocitos y células T vírgenes, varios estudios indican que las células T efectoras diferenciadas, tales como las implicadas en la fisiopatología de la esclerosis múltiple (EM) o el lupus eritematoso sistémico (LES), muestran una regulación por disminución de la cadena de TCRzeta y una regulación por incremento concomitante de la cadena de TCR/CD3 y su interacción con FcR γ . Estos estudios muestran que el complejo TCR/CD3/FcRgamma en células efectoras recluta y activa la tirosina cinasa Syk, en lugar de ZAP-70. Este cambio fisiológico en la señalización de TCR se produce exclusivamente en células T efectoras, y no vírgenes o de memoria^{16,17,18}. No es sorprendente entonces, que los inhibidores de SYK hayan mostrado que retrasan la progresión de la enfermedad y mejoran la supervivencia en modelos murinos de LES^{17,18,19,20,21}.

Los inhibidores de SYK también pueden encontrar aplicación en asma, alergia, esclerosis múltiple y otras enfermedades tales como púrpura trombocitopénica y linfomas de células T o B^{1,10,14,22-35}. El tratamiento de ratones NZB/W previamente enfermos con un inhibidor de Syk previno el desarrollo de enfermedad renal demostrado por la reducción de esclerosis glomerular, daño tubular, proteinuria y niveles de BUN¹⁸.

Bibliografía

1. Turner, M., Schweighoffer, E., Colucci, F., Di Santo, J.P. & Tybulewicz, V.L. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling. *Immunol Today* 21, 148-154 (2000).
2. Ghosh, D. & Tsokos, G.C. Spleen tyrosine kinase: an Src family of non-receptor kinase has multiple functions and represents a valuable therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity* 43, 48-55.
3. Lindvall, J.M., *et al.* Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* 203, 200-215 (2005).
4. Gilfillan, A.M. & Tkaczyk, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* 6, 218-230 (2006).
5. Gomez, G., Schwartz, L. & Kepley, C. Syk deficiency in human non-releaser lung mast cells. *Clin Immunol* 125, 112-115 (2007).
6. Kepley, C.L., Youssef, L., Andrews, R.P., Wilson, B.S. & Oliver, J.M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* 104, 279-284 (1999).
7. Zou, W., *et al.* Syk, c-Src, the alphavbeta3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol* 176, 877-888 (2007).
8. Reeve, J.L., *et al.* SLP-76 couples Syk to the osteoclast cytoskeleton. *J Immunol* 183, 1804-1812 (2009).
9. Klareskog, L., Catrina, A.I. & Paget, S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 373, 659-672 (2009).
10. Wong, B.R., Grossbard, E.B., Payan, D.G. & Masuda, E.S. Targeting Syk as a treatment for allergic and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 13, 743-762 (2004).
11. Braselmann, S., *et al.* R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and

- reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 319, 998-1008 (2006).
12. Pine, P.R., *et al.* Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* 124, 244-257 (2007).
13. Tomillero, A. & Moral, M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 31, 47-57 (2009).
- 5 14. Bajpai, M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *IDrugs* 12, 174-185 (2009).
15. Weinblatt, M.E., *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 58, 3309-3318 (2008).
- 10 16. Krishnan, S., Warke, V.G., Nambiar, M.P., Tsokos, G.C. & Farber, D.L. The FcR gamma subunit and Syk kinase replace the CD3 zeta-chain and ZAP-70 kinase in the TCR signaling complex of human effector CD4 T cells. *J Immunol* 170, 4189-4195 (2003).
17. Krishnan, S., *et al.* Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J Immunol* 181, 8145-8152 (2008).
- 15 18. Bahjat, F.R., *et al.* An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* 58, 1433-1444 (2008).
19. Smith, J., *et al.* A Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Reduces the Severity of Established Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* (2009).
20. Enyedy, E.J., *et al.* Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44, 1114-1121 (2001).
- 20 21. Perl, A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity* 43, 32-47.
22. Smith, J., *et al.* A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21, 231-236.
- 25 23. Sanderson, M.P., Gelling, S.J., Rippmann, J.F. & Schnapp, A. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in Fcepsilon RI-activated RBL-2H3 basophilic cells. *Cell Immunol* 262, 28-34.
24. Podolanczuk, A., Lazarus, A.H., Crow, A.R., Grossbard, E. & Bussel, J.B. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* 113, 3154-3160 (2009).
- 30 25. Bajpai, M., Chopra, P., Dastidar, S.G. & Ray, A. Spleen tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 17, 641-659 (2008).
26. Friedberg, J.W., *et al.* Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 115, 2578-2585.
27. Gao, C., *et al.* Eptifibatid-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require Fc gamma R11a and the integrin beta3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* 119, 504-511 (2009).
- 35 28. Marjon, K.D., Marnell, L.L., Mold, C. & Du Clos, T.W. Macrophages activated by C-reactive protein through Fc gamma RI transfer suppression of immune thrombocytopenia. *J Immunol* 182, 1397-1403 (2009).
29. Chen, L., *et al.* SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 111, 2230-2237 (2008).
30. Ponzoni, M., *et al.* Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010).
- 40 31. Pechloff, K., *et al.* The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* 207, 1031-1044 (2009).

32. Uckun, F.M., Ek, R.O., Jan, S.T., Chen, C.L. & Qazi, S. Targeting SYK kinase-dependent anti-apoptotic resistance pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells with a potent SYK inhibitory pentapeptide mimic. *Br J Haematol* 149, 508-517 (2010).
- 5 33. Wilcox, R.A., *et al.* Inhibition of Syk protein tyrosine kinase induces apoptosis and blocks proliferation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma cell lines. *Leukemia* 24, 229-232 (2009).
34. Feldman, A.L., *et al.* Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 22, 1139-1143 (2008).
35. Wang, L., *et al.* Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer. *Cancer Res* 63, 4724-4730 (2003).
- 10 Además de en los mastocitos, Syk se expresa en otras células hematopoyéticas incluyendo células B, donde se cree que desempeña un papel esencial en la transducción de señales requerida para la transición de células B inmaduras a células B recirculantes maduras (M. Turner *et al.*, *Immunology Today*, 21: 148 (2000)). Se notifica que las células B desempeñan un papel importante en algunos estados inflamatorios tales como lupus (O. T. Chan *et al.*, *Immunological Rev.*, 169: 107-121 (1999)) y artritis reumatoide (A. Gause *et al.*, *Biodrugs*, 15(2): 73-79 (2001)).
- 15 También se notificó que Syk es un elemento de la cascada de señalización en fibrillas de priones y beta-amiloide que conduce a la producción de productos neurotóxicos (C. K. Combs *et al.*, *J. Neurosci.*, 19: 928-939 (1999)). Además, un inhibidor de Syk bloqueó la producción de estos productos neurotóxicos. Por tanto, los derivados de furopiridina serían potencialmente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades neuroinflamatorias relacionadas. Otro informe (Y. Kuno *et al.*, *Blood*, 97, 1050-1055 (2001)) demuestra que Syk desempeña un papel
- 20 importante en la progresión de tumores malignos. Se encontró que una proteína de fusión TEL-Syk transforma las células hematopoyéticas, lo que sugiere un papel en la patogénesis de los tumores malignos hematopoyéticos. Por tanto, los derivados de furopiridina pueden ser útiles en el tratamiento de determinados tipos de cánceres.
- Otras proteína tirosina cinasas implicadas en tumores malignos hematológicos incluyen ABL (ABLI), ARG (ABL2), PDGF β R, PDGF α R, JAK2, TRKC, FGFRI, FGFR3, FLT3 y FRK.
- 25 Las cinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina cinasas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK desempeñan un papel crítico en la señalización de citocinas. Los sustratos posteriores de la familia JAK de cinasas incluyen las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT). La señalización de JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anómalas tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral
- 30 amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemia y linfomas (para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta de JAK/STAT, véase Frank, *Mol. Med.* 5, 432-456 (1999), y Seidel *et al.*, *Oncogene* 19, 2645-2656 (2000)). JAK2 es una diana bien validada con fuerte potencial en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos (MPD), que incluyen policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia
- 35 mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico y enfermedad sistémica de los mastocitos.
- La tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (cinasa hepática fetal 2) y STK-I (cinasa de células madre 1), desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. La cinasa receptora FLT3 se expresa en células hematopoyéticas normales, placenta, gónadas y cerebro. Sin embargo, esta enzima se expresa a niveles muy altos en las células de más del 80% de los pacientes
- 40 con leucemia mielógena y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Además, la enzima también puede encontrarse en células de pacientes con leucemia mielógena crónica en la crisis blástica linfoide. Se ha notificado que la cinasa FLT3 está mutada en el 30% de la leucemia mieloide aguda (LMA) y en un subconjunto de leucemia linfoblástica aguda (LLA) también (Gilliland *et al.*, *Blood* 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 3, 650-665 (2003)). Las mutaciones activadoras más comunes en FLT3 son duplicaciones en tándem internas dentro de la región yuxtamembrana, mientras que las mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en el dominio
- 45 cinasa son menos comunes. Algunas de estas cinasas FLT3 mutantes son activas de manera constitutiva. Las mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati *et al.*, *Blood*, 104, 11 (2004)). Están desarrollándose más de una docena de inhibidores de FLT3 conocidos y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra LMA (Levis *et al.* *Int. J. Hematol.*, 52, 100-107 (2005)).
- 50 Se ha notificado que algunos de los inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son eficaces en la inducción de apoptosis en líneas celulares con mutaciones activadoras de FLT3 y la prolongación de la supervivencia de ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de médula ósea (Levis *et al.*, *Blood*, 99, 3885-3891 (2002); Kelly *et al.*, *Cancer Cell*, 1, 421-432 (2002); Weisberg *et al.*, *Cancer Cell*, 1, 433-443 (2002); Yee *et al.*, *Blood*, 100, 2941-2949 (2002)).
- 55

En particular, la presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por Syk.

La síntesis de compuestos pequeños que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales por tirosina cinasas, en particular por Syk, es por tanto deseable y un objetivo de la presente invención. Además, un objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, PTI, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama y melanoma maligno. Sorprendentemente, se han identificado furopiridinas que inhiben selectivamente SYK, BTK, KDR, Src, Zap70, Fak, Pyk2, Flt3 o Jak o inhiben una selección de estas cinasas.

Además, los compuestos de fórmula I inhiben la serina cinasa GCN2. Muchas estrategias de tratamiento de cáncer de tumores sólidos se centran en la extirpación quirúrgica de la masa tumoral lo más rápido posible y la posterior erradicación de cualquier célula tumoral residual mediante radioterapia y quimioterapia con agentes citotóxicos o inhibidores que seleccionan como diana más específicamente rutas de células cancerígenas. Sin embargo, el éxito de un enfoque de este tipo es limitado y a menudo no persiste. Esto puede deberse principalmente a la estrecha ventana terapéutica de tales agentes citotóxicos (especificidad y efectos secundarios) y a la capacidad de las células cancerígenas para adaptarse a la presión selectiva aplicada por agentes citotóxicos y otros agentes inhibidores. La supervivencia de un pequeño número de células (madre) tumorales que adquirieron resistencia al tratamiento inicial puede ser suficiente para iniciar el crecimiento de nuevo de un tumor. Estas recidivas son en la mayoría de los casos más difíciles de tratar en comparación con las de los tumores iniciales. Como consecuencia, la selección como diana más satisfactoria de las células tumorales puede requerir la selección como diana de múltiples mecanismos de supervivencia y escape de las células tumorales en paralelo (Muller & Prendergast 2007).

El desarrollo de tumores malignos va acompañado por una alteración principal de la fisiología celular. Durante este proceso, las células cancerígenas adquieren varias cualidades que constituyen la base para la inmortalización o la insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento. Además, las células tumorales también modifican la interacción con el microentorno y más allá. Esta última área incluye las estrategias de las células tumorales para escapar de la vigilancia inmunológica (Muller & Prendergast 2007). La vigilancia inmunológica limita el crecimiento de tumores malignos pero también proporciona una presión selectiva que desencadena la evolución de mecanismos para eludir la respuesta inmunitaria tal como revisó [Dunn *et al.* 2004]. Esencialmente se ha observado con frecuencia que la ablación de la inmunidad de células T es suficiente para aumentar la incidencia tumoral [Shankaran *et al.* 2001] y se cree que el escape inmunitario afecta al letargo tumoral frente a la progresión, promoviendo la invasión y la metástasis y afecta negativamente a la respuesta terapéutica. Varios estudios mecanísticos descubrieron que el escape inmunitario tiene una interfaz importante con alteraciones metabólicas dentro del microentorno tumoral. En este caso, los importantes papeles en la mediación de la tolerancia inmunitaria a antígenos se han asociado al catabolismo de los aminoácidos esenciales triptófano y arginina, llevado a cabo por las enzimas indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y arginasa I (ARG), respectivamente (Bronte y Zanovello, 2005; Muller *et al.*, 2005b; Muller y Prendergast, 2007; Munn y Mellor, 2007; Popovic *et al.*, 2007). IDO es una oxidorreductasa de cadena sencilla que cataliza la degradación de triptófano para dar quinurenina. IDO no es responsable de catabolizar el triptófano de la dieta en exceso, sino de modular el nivel de triptófano en un entorno local. Las elevaciones en el catabolismo del triptófano en pacientes con cáncer se manifiestan en la concentración sérica significativamente alterada de triptófano o sus catabolitos y esto se correlacionó con IDO que comúnmente está elevado en tumores y ganglios linfáticos de drenaje. Según varias publicaciones, la sobreexpresión de IDO está asociada con mal pronóstico en cáncer [Okamoto *et al.* 2005; Brandacher *et al.* 2006]. Las células T parecen ser preferentemente sensibles a la activación de IDO, de manera que cuando se agota el triptófano, no pueden dividirse y como resultado no pueden activarse por un antígeno presentado a las mismas. Munn y Mellor y sus colegas, revelaron que IDO modula la inmunidad suprimiendo la activación de células T y creando tolerancia periférica a antígenos tumorales (Mellor y Munn, 2004). Estos mecanismos engloban la subversión de las células inmunitarias reclutadas por las células tumorales a su microentorno inmediato o a los ganglios linfáticos que drenan el tumor. En este caso, los antígenos tumorales que se eliminaron por las células presentadoras de antígenos tienen presentación cruzada al sistema inmunitario adaptativo. Además de ser directamente toleragénicas, las DC tienen capacidad para expandir células T reguladoras (Treg) [Moser 2003]. Además del catabolismo del triptófano, la conversión de arginina está aumentada en un microentorno condicionado por tumor y numerosos informes indican un papel de la activación de arginasas durante el crecimiento y el desarrollo tumoral. En células mieloides infiltrantes de tumor, la arginina se convierte por la arginasa I (ARG1), la arginasa II (ARG2) en urea y ornitina y se oxida por la forma inducible de la óxido nítrico sintasa (NOS2) para dar citrulina y óxido nítrico (NO). Se observa frecuentemente actividad de ARG aumentada en pacientes con cáncer de colon, mama, pulmón y próstata [Cederbaum 2004] que se correlaciona con la sobreexpresión de ARG y NOS encontrada en cánceres de próstata [Keskinege *et al.* 2001, Aaltoma *et al.* 2001, Wang *et al.* 2003]. Se mostró que la actividad de ARG en macrófagos infiltrantes afecta a las respuestas de células T específicas de antígeno y a la expresión del receptor de CD3. Además, la actividad acumulativa de ARG y NOS en células mieloides asociadas con tumor puede generar señales inhibitoras para linfocitos T específicos de antígeno, lo que conduce finalmente a apoptosis [Bronte 2003 a; 2003b]. Tanto el mecanismo relacionado con IDO como el relacionado con ARG confluyen en el punto de detectar la concentración reducida de la concentración de aminoácido respectivo. Durante la privación de aminoácidos, la eIF2 cinasa EIF2AK4 denominada enzima de control general no desreprimible 2 (GCN2) está interaccionando con el ARNt desacilado que se acumula intracelularmente. Como consecuencia, se supone que la GCN2 cambia desde

una conformación auto-inhibida a una conformación activa y además se activa mediante autofosforilación. Entonces, el único sustrato conocido, la proteína eIF2a, se fosforila y como consecuencia se inhibe el complejo para la iniciación de la traducción [Harding *et al.* 2000]. Esto disminuye la iniciación de la traducción dependiente de Cap general y por ello, la producción de proteínas correspondiente. Por otra parte, esto induce la expresión específica de genes diana relacionados con el estrés principalmente mediante la iniciación independiente de cap a través del factor de transcripción 4 (ATF4) de activación. Mediante la expresión de las proteínas de respuesta al estrés respectivas, por ejemplo enzimas en el metabolismo de aminoácidos, la célula intenta compensar el estrés celular particular [Wek *et al.* 2006]. Si el estrés persiste, la misma ruta cambiará a promover la muerte celular a través de la transcripción del factor de transcripción proapoptótico, proteína homóloga de proteína de unión a CCAAT/potenciador (CHOP) [Oyadomari 2004]. Se mostró que el agotamiento de triptófano desencadena una ruta de señalización de estrés dependiente de GCN2 en células T alterando la fosforilación de eIF2a y la iniciación de la traducción conduciendo a una detención del crecimiento celular (Munn *et al.* 2005). Sharma, *et al.* [2007] publicaron sobre la activación dependiente de GCN2 e inducida por IDO directa de Treg maduras. De manera similar, Fallarino *et al.* [2006] encontraron una conversión dependiente de GCN2 de células CD4+CD25 en Treg CD25+FoxP3+ que producen IL-10 y TGF β . Rodríguez *et al.* [2007] identificaron que la activación de la ruta de GCN2 a través de la reducción de triptófano o arginina en combinación con la señalización de TCR conduce a regulación por disminución de la cadena de CD3, detención del ciclo celular y anergia.

De manera importante la ruta de GCN2 no sólo es importante para el escape inmunitario tumoral sino que también desempeña un papel activo en la modulación de la supervivencia tumoral directamente. Ye *et al.* [2010] encontraron que el factor de transcripción ATF4 mencionado anteriormente se sobreexpresa en tumores sólidos humanos, lo que sugiere una función importante en la progresión tumoral. La privación de aminoácidos y glucosa son situaciones de estrés típicas encontradas en tumores sólidos y activaban la ruta de GCN2 para regular por incremento los genes diana de ATF4 implicados en la síntesis y el transporte de aminoácidos. Se observaron activación/sobreexpresión de GCN2 y fosfo-eIF2a aumentada en tumores de seres humanos y ratones en comparación con tejidos normales y la anulación de la expresión de ATF4 o GCN2 inhibió significativamente el crecimiento tumoral *in vivo*. Se concluyó que la ruta de GCN2-eIF2a-ATF4 es crítica para mantener la homeostasis metabólica en células tumorales.

En general, la presente biología realiza una interferencia con la ruta de ARG/IDO atractiva para romper el escape inmunitario tumoral mediante un mecanismo adaptativo. La interferencia de la función de GCN2 es en este caso de particular interés ya que es el punto de confluencia de las dos rutas, la de IDO y ARG, así como proporciona oportunidades adicionales para interferir directamente con el metabolismo tumoral.

Varios inhibidores de rutas ya se consideran moduladores inmunitarios. Estos inhibidores se dirigen principalmente a la función enzimática de las proteínas IDO o ARG (Muller y Scherle, 2006). La aplicación del inhibidor de arginasa, N-hidroxi-nor-L-Arg bloquea el crecimiento del carcinoma de pulmón 3LL s.c. en ratones [Rodríguez 2004]. Se ha notificado que las aspirinas de liberación de NO como NCX 4016 (éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido 2-(acetiloxi)benzoico) interfieren con las actividades enzimáticas inhibitoras de las células mieloides. La aspirina de liberación de NO administrada por vía oral normalizó el estado inmunitario de huéspedes que portaban tumores, aumentó el número y la función de linfocitos T específicos de antígenos tumorales y potenció la eficacia preventiva y terapéutica de la inmunidad antitumoral provocada por la vacunación frente al cáncer (DeSanto 2005). El análogo de sustrato 1 metil-triptófano (1 MT) y las moléculas relacionadas se han usado ampliamente para seleccionar como diana IDO en el contexto del cáncer y otros entornos. Estudios realizados por Friberg *et al.* (2002) y Uyttenhove *et al.* (2003) demostraron que 1 MT puede limitar el crecimiento de tumores que sobreexpresan IDO. Sin embargo, 1 MT no pudo provocar regresión tumoral en varios modelos de tumor, lo que sugiere sólo una moderada eficacia antitumoral cuando se aplicó inhibición de IDO como monoterapia. En cambio, el tratamiento combinatorio con 1 MT y una variedad de agentes quimioterápicos citotóxicos provocaron la regresión de tumores MMTV-neu/HER² establecidos, que respondían mal a cualquier terapia con agente individual [Muller *et al.* 2005a]. La inmunorreducción de células T CD4+ o CD8+ de los ratones, antes del tratamiento anuló la eficacia combinatoria observada en este modelo, lo que confirma la expectativa de que 1 MT actuaba indirectamente a través de la activación de inmunidad antitumoral mediada por células T. Se proporcionó la importante evidencia de que la selección como diana de IDO es esencial para la acción de 1 MT mediante la demostración de que 1 MT carece de actividad antitumoral en ratones que son genéticamente deficientes para IDO [Hou *et al.*, 2007]. La inhibición de GCN2 permitiría combinar las dos ramas de rutas de inmunoección inducida por agotamiento de aminoácidos y reduciría las opciones para que el tumor esquite la inhibición de cualquier rama. Además, tal como se detalló anteriormente, la inhibición de GCN2 proporciona la oportunidad de interferir con el metabolismo tumoral al mismo tiempo, lo que puede potenciar la eficacia de una monoterapia o una terapia de combinación con otros enfoques anticancerígenos.

Bibliografía:

1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, y V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. *Anticancer Res.* 21:3101-3106.
2. Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of

- indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1144-1151.
3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5: 641-654.
- 5 4. Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzoni, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter, *et al.* 2003a. IL-4-induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170:270-278.
5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal, y P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302-306
- 10 6. Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla,§ Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello, y Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15 de marzo de 2005; 102(11): 4185-4190
7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, y R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81:S38-44.
- 15 8. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. y T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007.
9. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
- 20 10. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. *et al.* The combined effects fo tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006.
11. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M *et al.* (2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J Cancer* 101: 151-155
- 25 12. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell.* Noviembre de 2000; 6(5):1099-108.
13. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M *et al.* (2007). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. *Cancer Res* 67: 792-801.
- 30 14. Keskineg, A., S. Elgun, y E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. *Cancer Detect. Prev.* 25:76-79.
15. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4: 762-774.
16. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
- 35 17. Muller, A.J. y P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006.
18. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 31-40.
- 40 19. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11:312-319.
20. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831-849.
21. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 22:633, 2005

22. Okamoto, A.; Nikaído, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaihará, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 6030-6039.
- 5 23. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ.* Abril de 2004; 11 (4):381-9.
24. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* (2008) 27, 3889-3900
25. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. *J Nutr* 137: 1681S-1686 S.
- 10 26. Rodríguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuelo, A. Delgado, P. Correa, J. Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa, y A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. *Canc. Res.* 64:5839, 2004
27. Rodríguez, P.C., D.G. Quiceno, y A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progresión. *Blood.* 109:1568, 2007.
- 15 28. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001, 410, 1107-1111.
29. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, y D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Clin. Invest.* 117:2570, 2007.
- 20 30. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N *et al.* (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 9: 1269-1274
31. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, y M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. *Urol. Oncol.* 21:117-122.
- 25 32. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* Febrero de 2006; 34 (Pt 1):7-11.
33. Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J.* 16 de junio de 2010; 29(12):2082-96.
- 30 Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.
- La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por Syk, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a procedimientos para el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por Syk.
- 35 Los compuestos de fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de Syk. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con la actividad de Syk no regulada o alterada.
- El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad en seres humanos.
- 40 La sensibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante ensayos *in vitro*. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anticuerpos anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas *in vitro* usando células cultivadas procedentes de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.
- 45

La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

Para la identificación de una ruta de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diferentes rutas de transducción de señales, diferentes científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas fases en la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como reactivos para someter a prueba las rutas de transducción de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad cinasa es una técnica muy conocida para el experto en la técnica. En la bibliografía se describen sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa usando sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo Flashplate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, puede detectarse una señal radiactiva reducida, o ausencia de la misma. Además, como métodos de ensayo son adecuadas las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos usan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede detectarse mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

Técnica anterior

Se describen otros inhibidores de Syk heterocíclicos en los documentos WO2008/118823, WO2009/136995, WO 2010/027500.

Se describen otros compuestos heterocíclicos en los documentos WO2010/010188, WO2010/010184, WO2010/010189, WO2009/155551, WO2009/155565, WO2009/047514.

Se describen otros derivados de 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridina para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en el documento WO 2010/141796 A2.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I



en la que

R¹ indica Ar¹ o Het¹,

R² indica Ar², Het², NH(CH₂)_nAr², O(CH₂)_nAr², NR³(CH₂)_nHet², A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, NHCyc o NH(CH₂)_pNA₂,

- 5 Ar¹ indica fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido con Hal, A, Alk, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, SO₂A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, [C(R³)₂]_nCN, NO₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NHCONH₂, NHCOA, NHCOAlk, NHCOCH=CH(CH₂)_pNA₂, CHO, COA, SO₃H, O(CH₂)_pNH₂, O(CH₂)_pNHA, O(CH₂)_pNA₂, COHet³, S(CH₂)_nHet³, (CH₂)_nHet³ y/u O(CH₂)_nHet³,
- 10 Ar² indica fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido con Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, OAr³, benciloxilo, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, SO₂A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, [C(R³)₂]_nCN, NO₂, CONH(CH₂)_pNH₂, CONH(CH₂)_pNHA, CONH(CH₂)_pNA₂, CONH(CH₂)_pOA, CONH(CH₂)_pOH, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, OSO₂A, NHCONH₂, NHCOA, CHO, COA, SO₃H, O(CH₂)_pNH₂, O(CH₂)_pNHA, O(CH₂)_pNA₂, CONHAr³, NHCOAr³, CONHHet³, NHCOHet³, NHSO₂A, COHet³, (CH₂)_nHet³, S(CH₂)_nHet³ y/u O(CH₂)_nHet³,
- 15 Het¹ indica un heterociclo aromático o insaturado, mono o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di, tri o tetrasustituido con A, OH, OA, Hal, (CH₂)_nAr³ y/u =O,
- 15 Het² indica un heterociclo saturado, insaturado o aromático, mono o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di, tri o tetrasustituido con Hal, A, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, CHO, COA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, NHSO₂A, NASO₂A, (CH₂)_nAr³, (CH₂)_nHet³, SO₂A, SO₂A y/u =O,
- 20 Het³ indica un heterociclo saturado, insaturado o aromático, mono o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di, tri o tetrasustituido con A, Hal, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, COOA, Ar³ y/u =O,
- R³ indica H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,
- A indica alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o en el que uno o dos grupos de CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, S, SO, SO₂ y/o con grupos CH=CH,
- 25 o
alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,
- Cyc indica alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, que puede no estar sustituido o monosustituido con NH₂,
- Alk indica alquenilo o alquinilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,
- Ar³ indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido con Hal y/o A,
- 30 Hal indica F, Cl, Br o I,
- n indica 0, 1, 2, 3 ó 4,
- p indica 1, 2, 3 ó 4,
- y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 35 El contenido reivindicado actualmente se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda divulgación, que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones, solo sirve con fines informativos.
- 40 La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos según la reivindicación 1. El término solvatos de los compuestos se considera que significa aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a la fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos. El término derivados farmacéuticamente aceptables se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención.
- 45 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o desea, por ejemplo, un

investigador o médico. Además la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, afección, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en la progresión de una enfermedad, afección o trastorno.

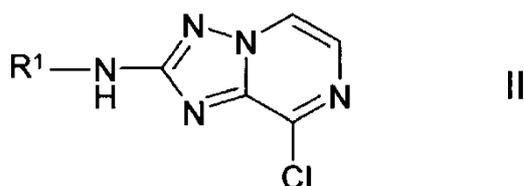
- 5 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también engloba las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera particularmente preferible son mezclas de compuestos estereoisoméricos.

- 10 “Tautómeros” se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica o acuosa.

- 15 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizado porque

- a) un compuesto de fórmula II



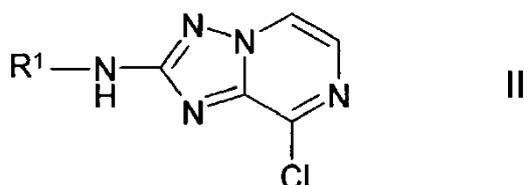
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



- 20 en la que R² tiene el significado correspondiente indicado en la reivindicación 1, y L indica un ácido borónico o un grupo éster del ácido borónico, en un acoplamiento de tipo Suzuki

o

- b) un compuesto de fórmula II



- 25 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



en la que R² tiene el significado correspondiente indicado en la reivindicación 1, y L indica un NH₂ u OH

y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 30 Anteriormente y a continuación, los radicales R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente otra cosa.

A indica alquilo, que no está ramificado (lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo. A de manera muy particularmente preferible indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A indica por ejemplo CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, CH_2NHCH_2 o NHCH_2CH_3 . Alquilo cíclico (cicloalquilo) y cyc indican preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

10 Alk indica alqueno o alquino lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, indica preferiblemente isopropenilo, prop-2-ino, vinilo o alilo.

15 Ar^1 indica, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilamino-fenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar^1 indica además preferiblemente fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido con Hal, A, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}^3$ y/o $\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{Het}^3$.

30 Ar^2 indica, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(3-oxomorfolin-4-il)fenilo, o-, m- o p-(piperidinilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)-propoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)ureido]fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxycarbonilamino)fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilamino-fenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

50 Ar^2 indica además preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido con Hal, A, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, OAr^3 , $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{CN}$, NO_2 , $\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{NHA}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{NA}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$, NHCOAr^3 , NHSO_2A , OSO_2A , $(\text{CH}_2)_n\text{Het}^3$ y/o $\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{Het}^3$.

Ar^3 indica preferiblemente fenilo.

55 Sin tener en cuenta sustituciones adicionales, Het^1 indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-

2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

5 Het¹ indica preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, indazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, 1,3- o 2,3-dihidro-indolilo o benzotiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido con A, OH, OA, Hal, (CH₂)_nAr³ y/u =O.

10 Sin tener en cuenta sustituciones adicionales, Het² indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo. Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados. Por tanto, sin tener en cuenta sustituciones adicionales, Het² también puede indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilenodioxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluorometilenodioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenodioxifenilo) o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobencoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

35 Het² indica preferiblemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, oxoxalinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, benzo-1,3-dioxolilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, furopiridinilo, indazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo o benzotiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido con Hal, A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CN, CHO, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nAr³, (CH₂)_nHet³, SO₂A, SO₂A y/u =O.

45 Sin tener en cuenta sustituciones adicionales, Het³ indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo. Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados. Por tanto, sin tener en cuenta sustituciones adicionales, Het³ también puede indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilenodioxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluorometilenodioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenodioxifenilo) o también 3,4-dihidro-

2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

5 Het³ indica preferiblemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 2,3-dihidro-pirazolilo, 1,2-dihidropiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrahidro-benzotiofenilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido con A y/u =O. Además, Het³ indica 1,3-oxazinanilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-6-piridinilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, hexahidropiridazinilo o hexahidropirimidinilo.

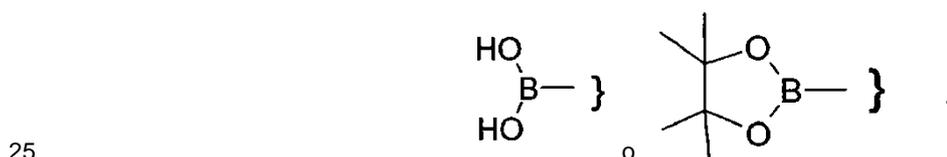
Hal indica preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera particularmente preferible F o Cl.

10 A lo largo de toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I engloba todas estas formas.

15 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan además mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se* que no se mencionan aquí en mayor detalle.

20 Se conocen generalmente los compuestos de partida de fórmulas II y III. Sin embargo, si son novedosos pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*. Las piridazinonas de fórmula II que se usan, si no están disponibles comercialmente, se preparan generalmente mediante el método de W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. En los compuestos de fórmula III, L indica preferiblemente



En general la reacción se lleva a cabo en condiciones de acoplamiento de tipo Suzuki.

30 Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente de entre 0° y 100°, en particular de entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°. Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da preferencia particular a etanol, tolueno, dimetoxietano, 1,4-dioxano y/o agua.

40 Además, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III, en la que L indica preferiblemente NH₂ u OH. En general la reacción se lleva a cabo en condiciones conocidas por el experto en la técnica y que son conocidas y adecuadas para dicha reacción. Además es posible convertir un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I, por ejemplo mediante la reducción de grupos nitro a grupos amino (por ejemplo mediante hidrogenación sobre níquel Raney o Pd/carbono en un disolvente inerte, tal como metanol o etanol).

45 Los grupos amino libres pueden además acilarse de manera convencional usando un cloruro de ácido o anhídrido o alquilarse usando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y

+30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado la presente invención también engloba el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimismo se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1. En el caso de determinados compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una limitación.

Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende que esto represente una limitación. De las sales mencionadas anteriormente se da preferencia a amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I según la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de bases libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin

embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se forman con metales o aminos tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminos orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminos orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácidos libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también engloba sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que antes no tenía, e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado tratado, del método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento conocido en general en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Las formulaciones de este tipo pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el o los excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo

ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un disgregante o un solubilizante tal como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

5 Además, si se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes compuestos por maíz, caucho natural y sintética, tal como por ejemplo goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulando o comprimiendo en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente u opaca que consiste en una capa sellante de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, tales como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada comprende una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes pueden obtenerse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tal como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden encapsularse, si se desea, en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que se alargue o retarde la liberación, tal como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

40 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

45 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y las sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden englobar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden acoplarse además a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en el ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca engloban comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora engloban disoluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación engloban polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dispensadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que comprenden antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Las suspensiones y las disoluciones inyectables preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

- 30 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden contener saborizantes.

- 35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere el tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera particularmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto que pesa 70 kg, la cantidad real por día se encuentra habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (tales como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato de los mismos puede determinarse como fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención per se. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

- 45 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 dados a conocer pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos incluyendo agentes para el tratamiento de AR (artritis reumatoide). Tal como se usa en el presente documento, el término "agentes para el tratamiento de AR" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con AR para los fines de tratar la AR. Los siguientes medicamentos se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1:

1. AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y analgésicos
- 50 2. Glucocorticoides (dosis orales bajas)
3. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales

- Metotrexato
 - Leflunomida
 - Sulfasalazina
 - Hidroxicloroquina
- 5
- Azatioprina
 - Ciclosporina
 - Minociclina
 - Oro
- 10
4. Modificadores de la respuesta biológica MRB) --> moléculas diana/células inmunitarias implicadas en el proceso inflamatorio, e incluyen los siguientes agentes:
- Inhibidores de TNF
 - etanercept (Enbrel)
 - infliximab (Remicade)
 - adalimumab (Humira)
- 15
- Terapia dirigida a células B
 - rituximab (Rituxan)
 - Inhibidor de la señal de coactivación de células T/células B
 - abatacept (Orencia)
 - Antagonista del receptor de IL-1
- 20
- anakinra (Kineret)

	MECANISMO DE ACCIÓN
Golimumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado frente a TNF
Certolizumab pegol	Agente anti-TNF con sólo la parte de Fab unida al polietilenglicol
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6 que se une al receptor de IL-6 soluble y que se expresa en la membrana
Ocrelizumab	Anticuerpo anti-CD20 humanizado de segunda generación que reduce las células B
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-CD20
Denosumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une a e inhibe el activador de receptor para el ligando del factor nuclear κ B
TRU-015	Nueva clase de agentes terapéuticos proteicos dirigidos a CD20
Moléculas pequeñas orales (inhibidores de JAK, Syk, MAP cinasa)	Dianas citoplasmáticas
Tolerógenos (dnaJP1)	Inmunoterapia basada en tolerización de células B

Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o separada de componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

- 25
- La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.

La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.

5 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender por ejemplo ampollas separadas, que contienen cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional en forma disuelta o liofilizada.

10 “Tratar” tal como se usa en el presente documento, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la ralentización, o detención de la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

15 El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 puede significar una cantidad que puede aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o el trastorno en un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad dada a conocer en el presente documento, tal como estados inflamatorios, estados inmunológicos, cáncer, estados metabólicos o estados que pueden tratarse o prevenirse mediante la inhibición de una cinasa o una ruta de cinasa, en una realización, la ruta de Syk, FLT-3, JAK1 y/o JAK2 y /o JAK3 y/o BTK. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 es una cantidad que inhibe una cinasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 inhibe la cinasa en una célula en el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 99%, en comparación con la actividad de la cinasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

Uso

30 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades inducidas por tirosina cinasa. La presente invención engloba el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, PTI, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama y melanoma maligno.

35 Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

También se engloba el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por tirosina cinasa o un estado inducido por tirosina cinasa en un mamífero, en el que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo con necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede determinarse por el experto en la técnica sin esfuerzo excesivo. La presente invención también engloba el uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina. La expresión “enfermedades o estados inducidos por tirosina cinasa” se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más tirosina cinasas. Las tirosina cinasas participan o bien directa o bien indirectamente en las rutas de transducción de señales de una variedad de actividades celulares, incluyendo proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con la actividad tirosina cinasa incluyen proliferación de células tumorales, neovascularización patológica que promueve el crecimiento de tumores sólidos, neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración macular inducida por la edad y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para su uso para el tratamiento de enfermedades en el que la inhibición, regulación y/o inhibición

de la modulación de Syk desempeña un papel.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, PTI, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama, melanoma maligno.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, para el uso para el tratamiento o la prevención de un estado inflamatorio, estado inmunológico, estado autoinmunitario, estado alérgico, estado reumático, estado trombótico, cáncer, infección, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad neuroinflamatoria, enfermedad cardiovascular o estado metabólico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los estados inmunológicos representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Behcet, enfermedades de mastocitos no alérgicas (por ejemplo, mastocitosis y tratamiento de anafilaxia), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Graves, rechazo de trasplante, rechazo de trasplante humoral, rechazo de trasplante no humoral, rechazo de trasplante celular, púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a infestación bacteriana, parasitaria, helmíntica o infección viral, eccema, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Goodpasture, enfermedad hemolítica del recién nacido, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, pénfigo vulgar, enfermedad del suero, crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con anticuerpo anti-IgM, poliangiitis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, estados fibróticos (tal como los dependientes de los sistemas inmunitarios innato o adaptativo o células del mesénquima local) o cirrosis biliar primaria.

Los estados autoinmunitarios representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, anemia hemolítica autoinmunitaria (A1 HA), síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, pénfigo vulgar, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa, o granulomatosis de Wegener.

Los estados alérgicos representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, anafilaxia, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eccema, urticaria, trastornos mucosos, trastornos tisulares y determinados trastornos gastrointestinales.

Los estados reumáticos representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

Los estados inflamatorios representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, vasculitis de tipo no ANCA (autoanticuerpo citoplasmático anti-neutrófilo) (por ejemplo, en la que la función de Syk está asociada a adhesión, diapédesis y/o activación de neutrófilos), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, ronchas, anafilaxia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, alergia a antígenos intestinales (tal como enteropatía por gluten), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad. En algunas realizaciones, el estado inflamatorio es un estado dermatológico, tal como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, ronchas, eccema, esclerodermia o dermatitis. En otras realizaciones, el estado inflamatorio es un estado pulmonar inflamatorio, tal como, por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de dificultad respiratoria aguda/en el adulto (SDRA). En otras realizaciones, el estado inflamatorio es un estado gastrointestinal, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria idiopática del intestino, síndrome del intestino irritable o colon espástico.

Las infecciones representativas para las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, infestación bacteriana, parasitaria, priónica, infecciones virales o infestación helmíntica.

Los cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago,

bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados en la sangre.

5 Las enfermedades cardiovasculares representativas para las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

10 Los estados metabólicos representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y II). En una realización particular, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina. En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina que conduce a diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II). En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de síndrome X o síndrome metabólico. En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de diabetes tipo II, diabetes tipo I, diabetes tipo I de aparición lenta, diabetes insípida (por ejemplo, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida nefrogénica, diabetes insípida dipsogénica o diabetes insípida gestacional), diabetes mellitus, diabetes mellitus gestacional, síndrome del ovario poliquístico, diabetes de aparición en la madurez, diabetes juvenil, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes relacionada con malnutrición, diabetes con tendencia a la cetosis, prediabetes (por ejemplo, metabolismo de la glucosa afectado),
15 diabetes relacionada con fibrosis quística, hemocromatosis y diabetes resistente a la cetosis.
20

Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas para las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, daño y encefalitis viral (por ejemplo, VIH) o asociada a bacterias.

25 En otra realización, en el presente documento se proporcionan compuestos según la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En una realización particular, en el presente documento se proporcionan compuestos según la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento o la prevención de fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.

30 En una realización particular, en el presente documento se proporcionan compuestos según la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con acontecimientos tromboticos tales como, pero sin limitarse a, aterosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico.

35 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación: ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), $CDCl_3$ (cloroformo deuterado), CD_3OD (metanol deuterado), CH_3CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), $DMSO-d_6$ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por Electrospray), EtOAc (acetato de etilo), Et_2O (dielil éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), CL (cromatografía de líquidos),
40 MeOH (metanol), $MgSO_4$ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (metil terc-butil éter), $NaHCO_3$ (bicarbonato de sodio), $NaBH_4$ (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Tr (tiempo de retención), SPE (extracción de fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), CCF (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).
45

Descripción de los ensayos *in vitro*

Ensayo con placas Flashplate con SYK

50 Se realizó el ensayo con cinasa o bien como ensayo con placas Flashplate de 384 pocillos (para, por ejemplo, medición con un instrumento Topcount) o bien como ensayo con placas Image-Flashplate de 384 pocillos (para medición con un sistema LEADseeker). Se incubaron SYK 2,5 nM, biotina-Aha-Aha-KEDPDYEWPSAKK 400 nM y ATP 10 μ M (con adición conocida de 33P-ATP/pocillo 0,3 μ Ci) en un volumen total de 50 μ l (Hepes 60 mM, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitil 1,2 mM, Brij35 al 0,02%, BSA al 0,1%, pH 7,5) con o sin compuesto de prueba durante 1 hora a 30°C. Se detiene la reacción con 25 μ l de EDTA 200 mM. Tras 30 min a 30°C, se retira el líquido y se lava cada pocillo tres veces con 100 μ l de disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Se determina la reacción no específica en presencia de estaurosporina 0,1 μ M. Se mide la radioactividad con un instrumento Topcount (cuando se usan placas Flashplate) o con un sistema
55

LEADseeker (cuando se usan placas Image-Flashplate) respectivamente. Se calculan los resultados (por ejemplo valores de CI50) con herramientas de programa proporcionadas por el departamento de TI (por ejemplo Symyx Assay Explorer, Genedata Screener).

Ensayos enzimáticos usando la tecnología de Caliper LifeSciences

- 5 Los ensayos descritos en este caso se realizaron en el sistema LC3000 de Caliper Life Sciences. Esta tecnología proporciona datos de la actividad enzimática mediante la medición de las cantidades relativas de péptido sustrato marcado fluorescentemente no fosforilado o fosforilado al final de una reacción enzimática. Estos diferentes estados del péptido se resuelven mediante la aplicación de una diferencia de potencial a lo largo de la muestra. La presencia del grupo fosfato cargado en el producto (en oposición al sustrato) provoca una movilidad del péptido diferente entre los dos péptidos. Esto se visualiza por la excitación del marcador fluorescente en los péptidos sustrato y producto y se representan como picos en el software de análisis.

- 15 Para medir la actividad inhibidora de los inhibidores de cinasas en esta tecnología, se usa un instrumento de manipulación de líquidos Mosquito de TTP para poner 0,25 ul de la concentración apropiada de inhibidor en DMSO al 100% (para un cálculo de curva de respuesta a dosis) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos. Se añaden a esta reacción componentes hasta un volumen final de 25 ul. La siguiente tabla indica las secuencias y concentraciones para los ensayos descritos en este informe. Los componentes convencionales son DTT 1 mM (Sigma, D0632), MgCl₂ 1 mM (Sigma, M1028), HEPES 100 mM pH 7,5 (Calbiochem, 391338), Brij-35 al 0,015% (Sigma, B4184).

Enzima	Concentración de enzima (ng/ul)	Concentración de ATP (uM)	Secuencia de péptido (a 1 uM)
Syk (BPS Bioscience, CA, EE.UU.)	0,06	5	FITC-AHA-KEDPDYEWPSAKKK-NH₂
KDR (BPS Bioscience, CA, EE.UU.)	3,3	160	FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂
Src (Carna Bioscience, Kobe, Japón)	0,1	36	FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂
ZAP-70 (BPS Bioscience, CA, EE.UU.)	0,5	5	FITC-AHA-EDPIYEFLLPAKKK-NH₂
FAK (Carna Bioscience, Kobe, Japón)	3	100	FITC-AHA-KKSRGDYMTMQIG-NH₂
PYK2 (Carna Bioscience, Kobe, Japón)	0,25	50	FITC-AHA-SIESDIYAEIPDETLRR-NH₂
FLT3 (BPS Bioscience, CA, EE.UU.)	5,7	350	FITC-AHA-EAIYAAPFAKKK-NH₂
JAK2 (Carna Bioscience, Kobe, Japón)	0,025	13	FITC-AHA-gpkgtgyiktelisvs
BTK (Carna Bioscience, Kobe, Japón)	0,2	75	FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂
Lyn (Carna Bioscience, Kobe, Japón)	0,1	15	FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂
Fyn (Carna Bioscience, Kobe, Japón)	0,0075	50	FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂

Se incuba la reacción durante 90 min a 25°C, y entonces se para mediante la adición de 70 ul de tampón de parada (HEPES 100 mM pH 7,5, Brij-35 al 0,015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)).

- 20 Se lee la placa en un sistema LC 3000 de Caliper en un formato de ensayo de cambio de movilidad fuera de chip, sobre un chip con 12 elementos de aspiración. El péptido sustrato no fosforilado y el producto fosforilado se resuelven

como picos separados permitiendo la medición directa del porcentaje de conversión de sustrato a producto. El porcentaje de conversión puede representarse frente a la concentración de inhibidor para producir una curva sigmoidea de respuesta a dosis, a partir de la que puede calcularse una CI_{50} usando Condoseo de GeneData o un producto similar.

5 Ensayos de actividad celular

1. Fosforilación de BLNK inducida por reticulación de BCR

Células de Ramos incubadas durante la noche en medio IMDM que contenían FCS al 5% se volvieron a suspender en medio IMDM sin suero ($3,3 \times 10^6$ células/ml). Se incubaron 90 μ l de suspensión celular (300.000 células) con 10 μ l de inhibidores de SYK (en DMSO al 3%) durante 20 minutos a 37°C, en placas de 96 pocillos. Tras la preincubación con inhibidores, se activaron las células con 10 μ g/ml de anticuerpo de cabra anti-IgM de ser humano durante 10 minutos a 37°C. Tras la estimulación, se fijaron las células mediante la adición de 80 μ l de paraformaldehído al 4% seguido por una incubación de 10 minutos a TA y se fijaron en Triton X-100 al 0,1% en PBS. Se detectó la fosforilación de BLNK mediante citometría de flujo tras la tinción de las células con anticuerpos anti-BLNK-pY84-PE de BD Pharmingen, durante 45 minutos a TA.

15 Se llevó a cabo la fosforilación de BLNK en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) CD19⁺ aisladas de capas leucocíticas de voluntarios sanos usando el mismo protocolo y tiñendo las células con una mezcla de anticuerpos anti-BLNK-pY84-PE, anti CD-19 PerCp y anti-IgM APC de BD Pharmingen.

2. Regulación por incremento de CD69 inducida por reticulación de BCR

Para cuantificar la regulación por incremento de CD69 inducida por anticuerpo anti-IgM en células mononucleares de sangre periférica, se preincubaron 90 μ l de suspensión de células CMSP (que contenía 1×10^6 células) con 10 μ l de inhibidores de SYK (en DMSO al 3%) durante 1 h a 37°C/CO₂ al 5%. Tras la preincubación con inhibidores, se estimularon las células con 10 μ g/ml de anticuerpo de cabra anti-IgM de ser humano durante 18 horas a 37°C/CO₂ al 5%. Tras la estimulación se tiñeron las células con un cóctel que contenía anticuerpos anti-IgG de cabra (dilución 1:200), anti-CD19-PerCpCy5.5 (5 μ l) y anti-CD69-APC (3 μ l) en PBS que contenía FCS al 4%. Se cuantificó la expresión de CD69 en células CD19⁺ mediante citometría de flujo

Ensayos *in vivo*

CIA

Para la inducción de artritis inducida por colágeno (CIA), se les inyectaron a ratones DBA/1 macho 500 μ l de pristano por vía i.p. el día -21. El día 0 se inmunizaron los ratones con 100 μ g de colágeno de pollo de tipo II (CII) en adyuvante de Freund completo (CFA) por vía intradérmica, distribuidos por los pabellones auditivos y un sitio en el lomo el día 0. El día 21, los ratones recibirán una inmunización de refuerzo por vía i.p. (100 μ g) con CII soluble en PBS. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctica: empezará el día 0 y continuará hasta el día 10 y antes del refuerzo empezará el día 20 y continuará hasta el día 30. Se administrarán los compuestos por vía oral dos veces al día a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg. Se registrarán el peso corporal y la puntuación clínica diariamente. Se clasifica la gravedad de la artritis usando un sistema de puntuación clínica basado en la evaluación de la inflamación en las patas individuales. La escala para esta puntuación clínica oscila entre 0-4 para cada pata individual.

GIA

Para la inducción de artritis inducida por glucosa-6-fosfato isomerasa (GIA) se inmunizaron ratones DBA/1 hembra con 100 μ g de G6PI en adyuvante de Freund completo (CFA) por vía intradérmica, distribuidos por los pabellones auditivos y un sitio en el lomo el día 0. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctica empezando el día 0 y continuado hasta el día 14. Se administrarán los compuestos por vía oral dos veces al día a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg. Se registrarán el peso corporal y la puntuación clínica diariamente. Se clasifica la gravedad de la artritis usando un sistema de puntuación clínica basado en la evaluación de la inflamación en las patas individuales. La escala para esta puntuación clínica oscila entre 0-4 para cada pata individual.

45 Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

50 Espectrometría de masas (EM): El (ionización por impacto electrónico) M⁺

ES 2 614 128 T3

FAB (bombardeo con átomos rápidos) (M+H)⁺
ESI (ionización por Electrospray) (M+H)⁺

EM-APCI (espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) (M+H)⁺.

- 5 Espectrometría de masas (EM): EI (ionización por impacto electrónico) M⁺
FAB (bombardeo con átomos rápidos) (M+H)⁺
ESI (ionización por Electrospray) (M+H)⁺

EM-APCI (espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) (M+H)⁺.

p.f. = punto de fusión

- 10 Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación (tiempo de retención dado) se obtuvieron como sigue:

método A:

1 min A al 99%,

en 2,5 min desde A al 99% hasta B al 100%,

- 15 seguido por 1,5 min B al 100% y 1 min A al 99%.

Columna: Chromolith SpeedRod RP-18e; 50-4,6 mm;

detección 220 nM (disolvente A: H₂O (TFA al 0,1%),

disolvente B: ACN (TFA al 0,1%);

método F: En 8 min desde A al 98% hasta B al 100%,

- 20 en el plazo de 0,1 min hasta A al 98%,

durante 1,9 min A al 98% (disolvente A H₂O (TFA al 0,1%), disolvente B: ACN (TFA al 0,1%));

columna: Xbridge C8 5 μM, 4,6 x 50 mm; flujo: 2 ml/min.

- 25 Los datos de CLEM proporcionados en los ejemplos se dan con tiempo de retención, pureza y/o masa en m/z. Se obtuvieron los resultados como sigue: espectro de masa: CL/EM Waters ZMD (ESI) o sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 (fuente de iones: electrospray (modo positivo); escaneo: 100-1000 m/z; voltaje de fragmentación: 60 V; temperatura del gas: 300°C, DAD: 220 nm; flujo: 2,4 ml/min. El separador usado redujo el flujo después del DAD durante el EM hasta 0,75 ml/min; columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6; disolvente: LiChrosolv-quality de la compañía Merck KGaA o como se mencionó en el método;

método B: A - HCOOH al 0,1%, B - MeOH: flujo - 1,0 ml/min; columna: Atlantis C8 (50X4,6 mm 5 Um, modo +ve);

- 30 método C: A - 10 mM, B - MeOH: flujo 1,0 ml/min, columna: XBridge C8 (30X2,1 mm 3,5 Um, modo +ve);

método D: A - TFA al 0,10% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: flujo - 2,0 ml/min; columna: XBridge C8 (50X4,6 mm 3,5 Um, modo +ve);

- 35 método E: en el plazo de 2,8 min desde C al 96% hasta D al 100%, seguido por 0,5 min D al 100% y en el plazo de 0,1 min hasta C al 96%; columna Chromolith SpeedRod RP-18e; 50-4,6 mm; detección 220 nM; disolvente C: H₂O (HCOOH al 0,05%), disolvente D: ACN (HCOOH al 0,05%).

Se realizó la HPLC preparativa en un sistema Agilent 1200; columna: Chromolith prep RP 18e Merck KGaA; fase móvil: ácido fórmico al 0,1% en agua/ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo.

- 40 Se registró la ¹H-RMN en un espectrofotómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, usando una señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se notificaron en ppm en relación con la señal del disolvente residual (δ=2,49 ppm para ¹H-RMN en DMSO-d₆). Se notifican los datos de ¹H-RMN como

sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).

La química de microondas se realizó en un reactor de microondas de modo individual Emryst™ Optimiser de Personal Chemistry.

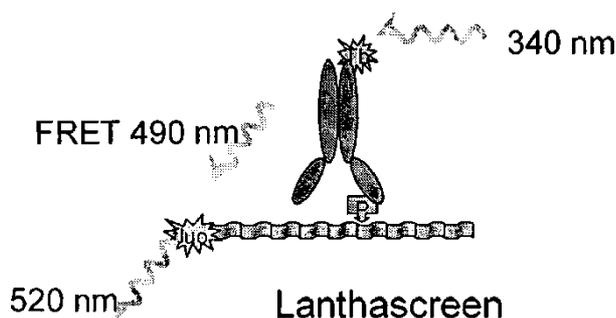
5 GCN2: Principio y condiciones del ensayo

Este ensayo puede cuantificar la actividad de la serina cinasa GCN2 (cinasa de control general control no desreprimible 2). Esta cinasa está implicada en el metabolismo de estrés de las células. Se activa tras agotamiento (reducción de aminoácidos). Su sustrato natural es eIF2α (subunidad alfa del factor de iniciación eucariota 2), un factor de traducción, que se activa (fosforila) mediante GCN2 en el caso de un cuello de botella de aminoácidos en las células. Esto conduce a su vez a una parada de la síntesis de proteínas. La inhibición de GCN2 da como resultado la detención de este mecanismo: la célula no puede detener la producción de proteínas tras el estrés por "agotamiento".

10

Se ejecuta el ensayo en dos etapas: la reacción enzimática y la etapa de detección. En la primera etapa, se incuba GCN2 con ATP 10 μM y 80 nM del sustrato eIF2α marcado con GFP a temperatura ambiente. Se detiene la reacción enzimática mediante la adición de EDTA. Se determina la cantidad de eIF2α fosforilada mediante TR-FRET (Lanthascreen): se forma un complejo que consiste en anticuerpo y fosfo-eIF2α marcada con GFP, lo que permite una FRET tras excitación a 340 nm. La actividad GCN2 es directamente proporcional a la razón de unidades de fluorescencia a la longitud de onda de emisión de 520 nm (longitud de onda para detectar la sensibilidad de fosfopéptidos = emisión de GFP) con respecto a las unidades a 495 nm (longitud de onda de referencia = emisión de quelato de terbio).

15



20

Concentraciones finales en la reacción enzimática

Hepes, pH 7,0	50 mM
MgCl ₂	10 mM
MnCl ₂	5 mM
BSA	0,1%
DMSO	1%
ATP	10 μM
DTT	2 mM
GFP-eIF2α	80 nM (sustrato)
GCN2	30 nM (enzima)

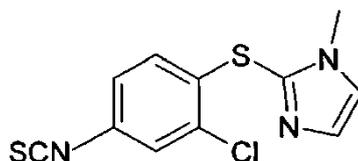
Procedimiento de ensayo

4 ul	disolución de enzima (en tampón de ensayo)
1,5 ul	compuesto (en tampón de dilución de comp./DMSO al 6,3%)
Incubación	20 min a TA
4 ul	mezcla de sustrato/ATP (en tampón de ensayo)
Incubación	90 min a TA
10 ul	mezcla de detención/detección (en tampón de dilución de anticuerpo)
Incubación	60 min a TA
Lectura	Lanthascreen 340/495/520

Ejemplos

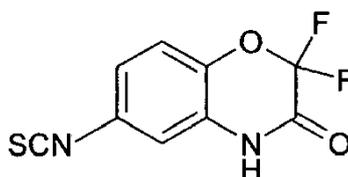
Preparación de reactantes

25 2-(2-Cloro-4-isotiocianato-fenilsulfanil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol ("A1")



5 A una disolución agitada de 3-cloro-4-(1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamina (5,0 g, 21 mmol) y diisopropiletilamina (5,37 g, 41,6 mmol) en tetrahidrofurano seco a 0°C bajo atmósfera inerte de N₂, se le añadió gota a gota tiosfogeno (2,39 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano y se agitó durante 20 minutos. Cuando se completó la reacción, se concentró la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro para conseguir el producto como un sólido marrón (5,8 g, 99%). CCF: éter de pet. / acetato de etilo (8/2) R_f - 0,4. CLEM (método A): masa hallada (M+H⁺, 282,0), Tr (min): 3,43, % de área 71,5 (máx.); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,43 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).

10 2,2-Difluoro-6-isotiocianato-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona ("A2")



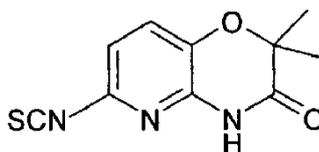
15 Se preparó el producto intermedio "A2" como un sólido marrón (2,2 g, 91%) siguiendo el protocolo usado para el producto intermedio "A1" partiendo de 6-amino-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. CCF: éter de pet./acetato de etilo (8/2) R_f - 0,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,13 (s.a., 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,04 (s, 1H).

1-Bencil-6-isotiocianato-1H-indazol ("A3")



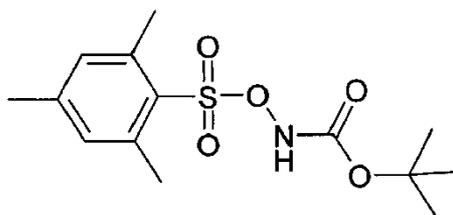
20 Se preparó el producto intermedio "A3" como un sólido marrón (2,9 g, 98%) siguiendo el protocolo usado para el producto intermedio "A1" partiendo de 1-bencil-1H-indazol-6-ilamina. CCF: éter de pet. / acetato de etilo (8/2) R_f - 0,4. CLEM (método B): masa hallada (M+H⁺, 266,2), Tr (min): 4,58, % de área 94,8 (máx.); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,15 (m, 1H), 5,64 (s, 2H).

6-Isotiocianato-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b]oxazin-3-ona ("A4")



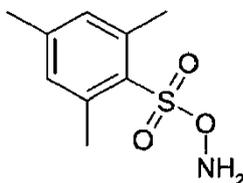
25 Se preparó el producto intermedio "A4" como un sólido marrón (2,0 g, 83%) siguiendo el protocolo usado para el producto intermedio A1 partiendo de 6-amino-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b]oxazin-3-ona. CCF: éter de pet. / acetato de etilo (8/2) R_f - 0,4. CLEM (método A): masa hallada (M+H⁺, 236,0), Tr (min): 4,12, % de área 83,8 (máx.), 82,18 (220 nm); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,44 (s.a., 1H), 7,43 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 1,42 (s, 6H).

N-(terc-Butoxicarbonil)-O-(mesitilsulfonil)-hidroxilamina



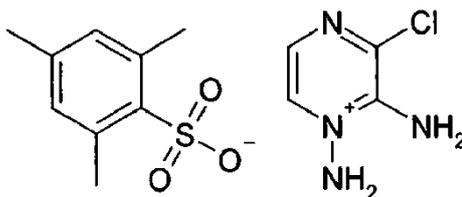
- 5 A una disolución de cloruro de 2-mesitileno-sulfonilo (2,0 g, 9,14 mmol) en THF seco (50 ml), se le añadió N-boc-hidroxi-
hidroxilamina (1,21 g, 9,14 mmol) y se enfrió hasta 0°C bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla de reacción durante
5 minutos. A esta mezcla se le añadió lentamente trietilamina (1,1 g, 11 mmol) a lo largo de 10 minutos. Se agitó la
mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C y tras la finalización, se eliminó el disolvente a vacío. Se volvió a disolver el
residuo en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml), NaHCO₃ acuoso al 10% (50 ml) y se secó sobre
MgSO₄. Entonces se concentró a presión reducida a temperatura ambiente para conseguir el producto como un sólido
blanquecino; (2,1 g, 73%). CCF: éter de pet. / acetato de etilo (8/2) R_f - 0,4. ¹H-RMN (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 11,16 (s,
1H), 7,12 (s, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

10 2-[(Aminoxi)-sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno



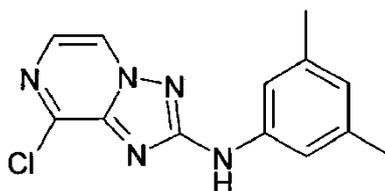
- 15 Al producto sólido N-(terc-butoxicarbonil)-O-(mesitilsulfonil)-hidroxilamina (2,1 g, 6,6 mmol) se le añadió ácido
trifluoroacético (20 ml) lentamente a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante
30 minutos seguido lentamente por agua (60 ml). Se dejó la reacción a 0°C durante 15 minutos. Se filtró el sólido
precipitado y se lavó varias veces con agua hasta que el pH del filtrado fue neutro. Se secó el sólido blanco (1,4 g,
98%) en el embudo Buchner y se usó inmediatamente para la siguiente reacción; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ
6,73 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,15 (s, 3H).

Mesitilenato de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio



- 20 A una disolución de 2-amino-3-cloro-pirazina (1,4 g, 11 mmol) en diclorometano seco (25 ml) a 0°C bajo atmósfera de
N₂ se le añadió 2-[(aminoxi)-sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno (2,91 g, 13,5 mmol) a lo largo de 10 minutos. Se agitó la
mezcla de reacción durante 30 minutos a TA. A esta mezcla de reacción, se le añadió dietil éter (100 ml) y se agitó
durante 15 minutos. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con dietil éter para dar el producto como un sólido marrón
claro (3 g, 80%); ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,07 (s.a., 2H), 8,11 (d, J = 4,28 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,2 Hz, 1H),
25 7,28 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,48 (s, 6H), 2,15 (s, 3H).

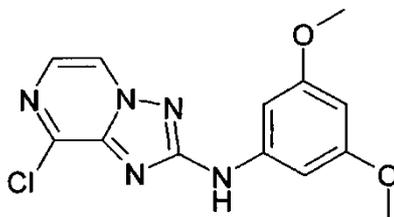
8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(3,5-dimetil-fenil)-amina ("B1")



- 30 A una disolución de isotiocianato de 3,5-dimetilo (200 mg, 1,2 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1:1)
(5,0 ml) se le añadieron mesitilenato de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (0,59 g, 0,0017 mol) y diisopropiletilamina
(791 mg, 6,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió EDCI (93 mg, 5 mmol) y se agitó la

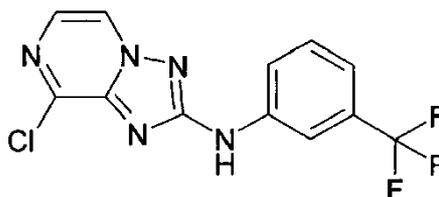
disolución durante 2 horas a temperatura ambiente antes de concentrarse hasta sequedad. Se llevó el residuo a agua y se agitó durante 5 minutos y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, se secó para conseguir el producto como un sólido marrón claro (0,25 g, 75%). CCF: éter de pet. / acetato de etilo (6/4) R_f - 0,4. CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 274,0), Tr (min): 4,47, % de área 98,0 (máx.), 98,47 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,99 (s, 1H), 8,95 (d, J = 4,28 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 2,24 (s, 6H).

8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("B2")



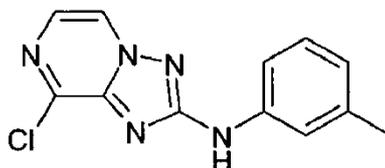
A una disolución de isotiocianato de 3,5-dimetoxilo (0,4 g, 2 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1:1) (25,0 ml) se le añadieron mesitileno de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (0,98 g, 2,8 mmol) y diisopropiletilamina (1,32 g, 10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, seguido por adición de EDCI (0,79 g, 4 mmol). Se agitó la reacción durante 5 horas a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. Se llevó el residuo a agua y se agitó durante 15 minutos. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, se secó para conseguir el producto como un sólido marrón claro (0,5 g, 80%). CCF: cloroformo/metanol (9/1) R_f - 0,5. CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 306,0), Tr (min): 3,81, % de área 98,7 (máx.), 98,77 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,10 (s, 1H), 8,95 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 3,73 (s, 6H).

8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(3-trifluorometil-fenil)-amina ("B3")



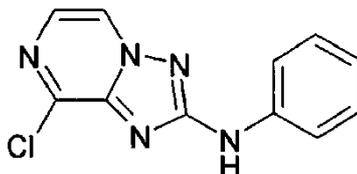
A una disolución de isotiocianato de 3-(trifluorometilo) (0,6 g, 3 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1:1) (25,0 ml) se le añadieron mesitileno de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (1,42 g, 4,1 mmol) y diisopropiletilamina (1,9 g, 14,5 mmol). Se agitó durante 1 hora, se añadió EDCI (1,12 g, 6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, se concentró hasta sequedad y se agitó el residuo que se llevó a agua durante 5 minutos. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, se secó para conseguir el producto como un sólido marrón claro (0,8 g, 87%). CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,5. CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 314,0), Tr (min): 4,75, % de área 95,9 (máx.), 96,13 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,55 (s, 1H), 9,00 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,04 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,64 Hz, 1H).

8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-m-tolil-amina ("B4")



A una disolución de isotiocianato de m-tolilo (0,25 g, 1,6 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1:1) (15,0 ml), se le añadieron mesitileno de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (0,8 g, 2,3 mmol), diisopropiletilamina (1,07 g, 8,3 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió EDCI (0,64 g, 3,3 mol) y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se llevó el residuo a agua. Se agitó durante 5 minutos y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, se secó para conseguir el producto como un sólido marrón claro (0,35 g, 80,8%). CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,5. CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 260,0), Tr (min): 4,13, % de área 97,4 (máx.), 97,11 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,07 (s, 1H), 8,94 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,28 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H).

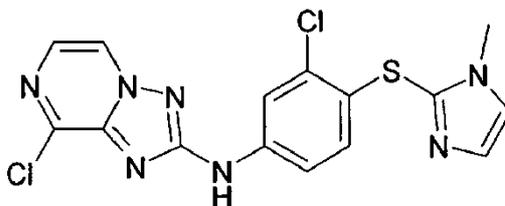
8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-fenil-amina ("B5")



5 A una disolución de isotiocianato de fenilo (0,25 g, 1,8 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1:1) (15,0 ml), se le añadieron mesitileno de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (0,89 g, 2,5 mmol), diisopropilammina (1,19 g, 9,2 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió EDCI (0,7 g, 3,7 mmol) y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se llevó el residuo a agua y se agitó durante 5 minutos, se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, se secó para conseguir el producto como un sólido marrón claro (0,4 g, 88%). CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,5. CLEM (método A): masa hallada (M+H⁺, 246,0), Tr (min): 3,74, % de área 98,2 (máx.), 98,39 (254 nm); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,14 (s, 1H), 8,95 (d, J = 4,28 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 4,28 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,63 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 7,32 Hz, 1H).

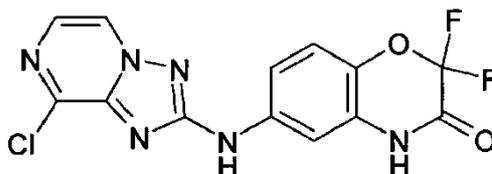
Se prepararon los ejemplos "B6" – "B9" siguiendo los procedimientos anteriores.

[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("B6")



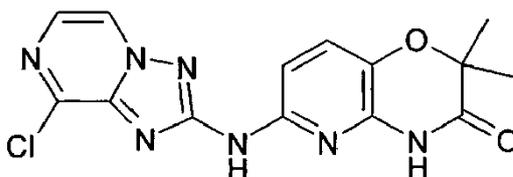
15 Sólido marrón claro, 49,5 mg (rendimiento: 73,2%), pureza mediante HPLC: 94,1%, Tr: 2,9 min, observada [M+H]⁺ 392,0; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,97 (d, J = 4,28 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 4,36 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H).

6-(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona ("B7")



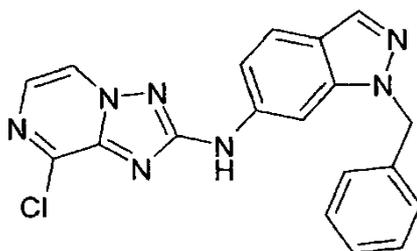
20 Sólido blanquecino, 16,9 mg (rendimiento: 72,2%), pureza mediante HPLC: 97%, Tr: 3,85 min, observada [M+H]⁺ 353,0; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s.a., 1H), 10,31 (s, 1H), 8,88 (d, J = 4,12 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 4,08 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H).

6-(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona ("B8")



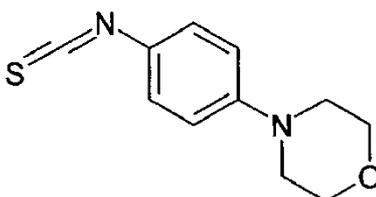
25 Sólido marrón claro, 25,8 mg (rendimiento: 71,4%), pureza mediante HPLC: 98,6%, Tr: 3,47 min, observada [M+H]⁺ 346,0; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,00 (s.a., 1H), 10,29 (s, 1H), 8,95 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 4,36 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 1,39 (s, 6H).

(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("B9")



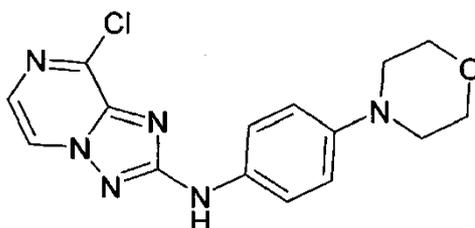
Sólido marrón claro, 43,5 mg (rendimiento: 75,3%), pureza mediante HPLC: 97,2%, Tr: 4,28 min, observada $[M+H]^+$ 376,0; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,96 (d, J = 4,28 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,26 (m, 6H), 5,56 (s, 2H).

5 4-(4-Isotiocianato-fenil)-morfolina



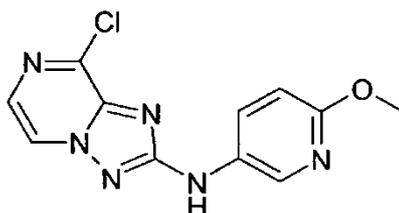
A una disolución agitada de 4-morfolin-4-il-fenilamina (2 g, 11,22 mmol) y diisopropiletilamina (2,89 g, 22,42 mmol) en diclorometano seco (100 ml) a 0°C bajo N_2 , se le añade gota a gota tiosfogeno (1,54 g, 13,46 mmol) en diclorometano y se agita durante 30 minutos. Se extingue la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua (50 ml X2) y se seca sobre $MgSO_4$ anhidro para conseguir el producto como un sólido cristalino marrón (2,4 g, 97,56%); CCF: éter de pet./acetato de etilo (6/4) R_f - 0,5; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 7,29 (d, J = 6,92 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 6,96 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 4,96 Hz, 4H), 3,14 (t, J = 4,84 Hz, 4H).

(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina



15 A una disolución de isotiocianato de 4-morfolinofenilo (2 g, 8,99 mmol) en diclorometano seco (200 ml), se le añaden mesitlenato de 1,2-diamino-pirazinio (3,86 g, 11,24 mmol), diisopropiletilamina (5,81 g, 44,99 mmol) y EDCI (3,44 g, 17,98 mmol) y se agita durante 6 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva el residuo a agua (100 ml), se tritura y se filtra, se lava con agua (50 ml X2) y se seca, se purifica el sólido bruto mediante una columna de sílice usando una malla (60-120) para conseguir el producto del título como sólido marrón claro (2,5 g, 84,17%); CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3; pureza mediante HPLC (método A) 98%; Tr (min): 2,21; CLEM: masa hallada (M^+ , 331,0), Tr (min): 2,08; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,85 (s, 1H), 8,90 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,04, 2,00 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,92 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 4,80 Hz, 4H).

(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina

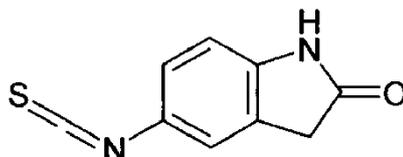


25 A una disolución de 5-isotiocianato de 2-metoxipiridilo (3 g, 18,07 mmol) en diclorometano seco (200 ml), se le añaden

mesitlenato de 1,2-diamino-pirazinio (7,77 g, 22,5 mmol), diisopropiletilamina (11,67 g, 90,35 mmol) y EDCI (3,44 g, 36,14 mmol) y se agita durante 6 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva el residuo a agua (100 ml), se tritura y se filtra, se lava con agua (50 ml X2) y dietil éter al 50% en hexano para conseguir el producto del título como sólido marrón claro (4 g, 80,32%); CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3; pureza mediante HPLC (método A) 98%, Tr (min): 2,41; CLEM: masa hallada (M+, 277,0), Tr (min): 2,36; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,02 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 4,32$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,72$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,88, 2,84$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 4,32$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,88$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

5

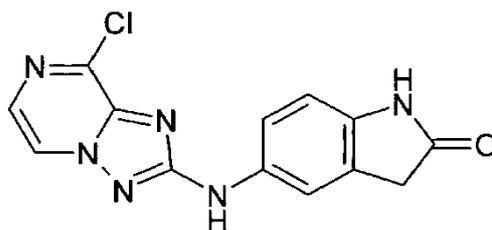
5-Isotiocianato-1,3-dihidro-indol-2-ona



10 A una disolución agitada de clorhidrato de 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona (2 g, 10,83 mmol) y diisopropiletilamina (4,19 g, 32,49 mmol) en diclorometano seco (100 ml) a 0°C bajo N_2 , se le añade gota a gota tiofosgeno (1,49 g, 10,83 mmol) en diclorometano y se agita durante 30 minutos. Se extingue la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua (50 ml X2) y se seca sobre MgSO_4 anhidro para conseguir el producto como un sólido cristalino marrón (2,03 g, 99,02%); CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,5; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,60 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 3,50 (s, 2H).

15

5-(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



20

A una disolución de 5-isotiocianato-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,3 g, 12,09 mmol) en diclorometano seco (200 ml), se le añaden mesitlenato de 1,2-diamino-pirazinio (5,21 g, 15,12 mmol), diisopropiletilamina (7,81 g, 60,45 mmol) y EDCI (4,63 g, 24,18 mmol) y se agita durante 6 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva el residuo a agua (100 ml), se tritura y se filtra, se purifica el sólido bruto mediante una columna de sílice usando una malla (60-120) para conseguir el producto del título como sólido amarillo (2,0 g, 55%); CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3; pureza mediante HPLC (método A): 97%, Tr (min): 2,40; CLEM: masa hallada (M+, 301,0), Tr (min): 2,36; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,24 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 4,32$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 4,28$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,38, 2,20$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H).

25

Procedimientos generales para compuestos

Método 1

[8-(3-Aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("C114")

30

A una disolución de (8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina (0,2 g, 0,65 mmol, 1 eq) en una mezcla de dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se llevan ácido 3-aminometilfenilborónico (0,28 g, 1,31 mmol, 2 eq), carbonato de sodio (0,14 g, 1,31 mmol, 2 eq) y diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II) (0,023 g, 0,03 mmol, 5%) a un vial para microondas y se calientan a 120°C durante 2 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva el residuo a diclorometano (10 ml X1), se lava con disolución de salmuera (10 ml X1), se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 anhidro y se concentra. Se purifica el producto bruto obtenido mediante una columna de gel de sílice usando una malla (230-400) para conseguir el producto del título como sólido amarillo.

35

Método 2

(4-Morfolin-4-il-fenil)-[8-(2-fenoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C289")

Se lleva una disolución de (8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina (0,15 g, 0,45 mmol, 1 eq) en una mezcla de etanol:tolueno (1:4) (10 ml) a un tubo a presión seco, se añaden acetato de paladio (0,01 g,

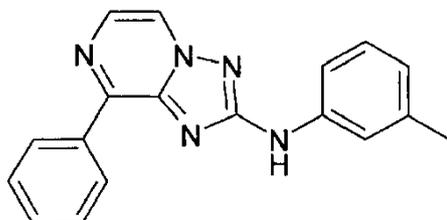
0,045 mmol, 0,1 eq), carbonato de potasio anhidro (0,125 g, 0,90 mmol, 2 eq), 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, S-Phos (0,027 g, 0,06 mmol, 0,13 eq) y ácido 2-fenoxifenilborónico (0,19 g, 0,90 mmol, 2 eq) y se desgasifica la mezcla de reacción con nitrógeno. Se calienta la mezcla de reacción hasta 120°C durante 1 hora. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva el residuo a metanol al 25% en diclorometano (50 ml) y se filtra a través de Celite para eliminar los productos inorgánicos y se concentra el filtrado y se purifica mediante una columna de sílice usando una malla (230-400) para conseguir el producto como sólido amarillo pálido.

Método 3

N-{2-Metil-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida ("C299")

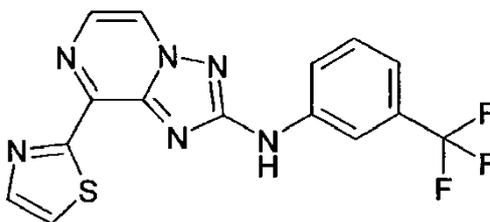
A una disolución de [8-(3-amino-2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina (0,125 g, 0,31 mmol, 1 eq) en diclorometano seco (25 ml), se le añade trietilamina (0,062 g, 0,62 mmol, 2 eq) y se agita durante 5 minutos, se enfría la mezcla de reacción y se añade cloruro de 3-(trifluorometil)benzoílo (0,072 g, 0,34 mmol, 1,1 eq) y se agita durante 2 horas. Se extingue la mezcla de reacción con agua y se lava la fase orgánica separada con NaHCO₃ ac. al 10% (20 ml X1), agua (20 ml X1), disolución de salmuera (20 ml X1), se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra. Se tritura el producto bruto obtenido con acetato de etilo (10 ml) para conseguir el producto como sólido amarillo pálido.

(8-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-m-tolil-amina ("C1")



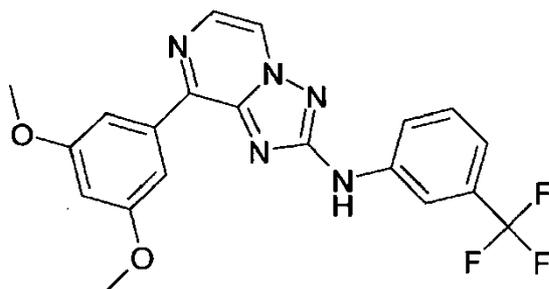
Se llevan a un tubo sellado (8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-m-tolil-amina (75 mg, 0,2 mmol), ácido fenilborónico (70 mg, 0,5 mmol), carbonato de potasio anhidro (79 mg, 0,5 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (10 mg, 0,02 mmol) y acetato de paladio (3,2 mg, 0,01 mmol) en una mezcla de tolueno:etanol (4:1, 3 ml) y se calienta hasta 120°C durante 30 minutos. Se pasa la mezcla de reacción a través de Celite y se lava con metanol (10 ml). Se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice usando una malla (230-400) para conseguir el producto como un sólido blanquecino (44 mg, 51%). CCF: cloroformo/metanol (9/1) R_f - 0,2; CLEM (método A): masa hallada (M+H⁺, 302,0), Tr (min): 5,07, % de área 99,7 (máx.), 99,6 (254 nm); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,99 (s, 1H), 8,91 (d, J = 4,24 Hz, 1H), 8,71 (m, 2H), 8,21 (d, J = 4,24 Hz, 1H), 7,59 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 6,75 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

8-(1,3-Tiazol-5-il)-N-[3-(trifluorometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina ("C2")



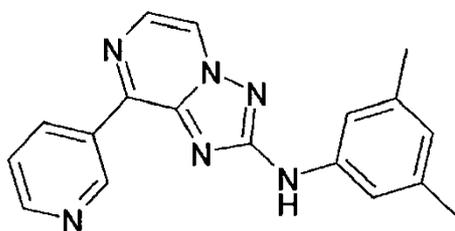
Se disuelven 8-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (100 mg, 0,319 mmol), bromuro de 2-tiazolilzinc (en THF 0,5 M, 5 ml, 0,478 mmol), carbonato de sodio (2M) (0,24 ml, 0,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (11 mg, 0,05 mmol) y se desgasifican en una mezcla de tolueno:etanol (1:1, 4 ml). Se calienta la mezcla de reacción 4 horas a 90°C en un tubo sellado. Cuando se completa la reacción, se enfría la mezcla de reacción hasta t.a. y se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (10 ml). Se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice usando una malla (60-120) para conseguir el producto como un sólido amarillo (6,6 mg, 6%); CLEM (método A): masa hallada (M+H⁺, 363), Tr (min): 4,50, % de área 95,5 (máx.), 93,5 (254 nm).

(8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina ("C3")



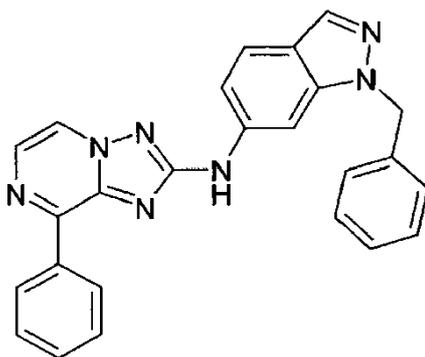
- 5 Siguiendo el protocolo usado para "C1", se obtiene el compuesto del título partiendo de (8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina y ácido dimetoxi-fenilborónico como un sólido blanquecino (41 mg, 41%). CCF: cloroformo/metanol (9/1) R_f - 0,2; CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 416,0), Tr (min): 5,50, % de área 99,7 (máx.), 99,18 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,45 (s, 1H), 8,95 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 4,24 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,55 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 3,85 (s, 6H).

(3,5-Dimetil-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C4")



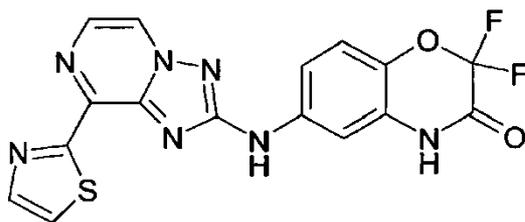
- 10 Siguiendo el protocolo usado para "C1", se obtiene el compuesto del título partiendo de (8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetilfenil)-amina y ácido 3-piridil-borónico como un sólido marrón claro (49 mg, 57%); CCF: cloroformo:metanol (9/1) R_f - 0,2; CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 317,0), Tr (min): 3,52, % de área 98,6 (máx.), 98,8 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,95 (s, 1H), 9,84 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,96 (m, 2H), 8,73 (m, 1H), 8,25(d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,26 (s, 6H).

(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C5")



- 15 Siguiendo el protocolo usado para "C1", se obtiene el compuesto del título partiendo de (1-bencil)-1H-indazol-6-il)-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina y ácido fenilborónico como un sólido amarillo (22 mg, 19,6%); CCF: cloroformo/metanol (9/1) R_f - 0,2. CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 418,0), Tr (min): 4,99, % de área 92,7 (máx.), 93,2 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 8,93 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,30 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (m, 6H), 5,59 (s, 2H).

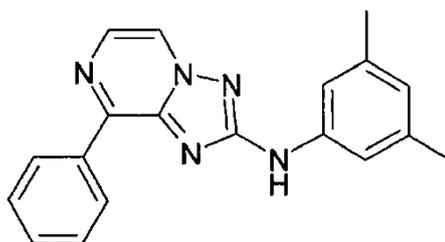
2,2-Difluoro-6-(8-tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona ("C6")



Seguendo el protocolo usado para "C2", se obtiene el compuesto del título partiendo de 6-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y bromuro de 2-tiazolilzinc como un sólido naranja (20,3 mg, 18,2%); CLEM (método A): masa hallada (M+H⁺, 395), Tr (min): 3,52, % de área 90,4 (máx.), 91,7 (254 nm).

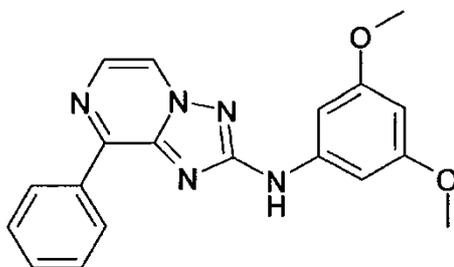
- 5 Se preparan los ejemplos "C7" - "C13", "C15" - "C23" y "C25" - "C27" siguiendo el protocolo usado para "C1". Se preparan los ejemplos "C14" y "C24" siguiendo el protocolo usado para "C2".

(3,5-Dimetil-fenil)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C7")



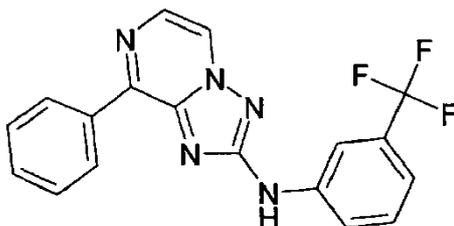
- 10 Sólido blanquecino, 57,1 mg (rendimiento: 65,7%), pureza mediante HPLC: 98,8%, Tr: 5,35 min, observada [M+H]⁺ 316,3; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 9,87 (s, 1H), 8,90 (d, J = 4,2, 1H), 8,77 - 8,70 (m, 2H), 8,22 (d, J = 4,2, 1H), 7,75 - 7,50 (m, 3H), 7,38 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 2,28 (s, 6H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C8")



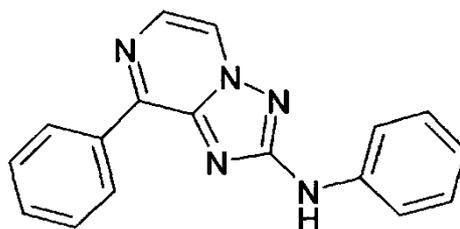
- 15 Sólido blanquecino, 43,7 mg (rendimiento: 51,1%), pureza mediante HPLC: 92,4%, Tr: 4,76 min, observada [M+H]⁺ 348,0; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 10,00 (s, 1H), 8,90 (d, J = 4,2, 1H), 8,78 - 8,67 (m, 2H), 8,24 (d, J = 4,2, 1H), 7,68 - 7,41 (m, 3H), 7,05 (d, J = 2,2, 2H), 6,13 (t, J = 2,2, 1H), 3,77 (s, 6H).

(8-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina ("C9")



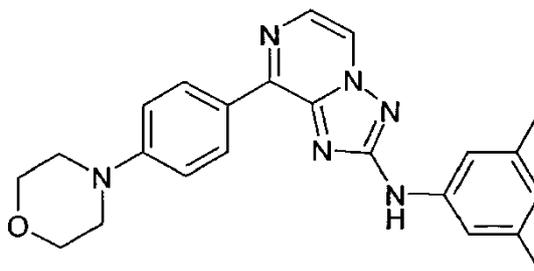
Sólido amarillo, 42,1 mg (rendimiento: 49,4%), pureza mediante HPLC: 94,5%, Tr: 5,47 min, observada [M+H]⁺ 356,0.

- 20 Fenil-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C10")



Sólido blanquecino, 27,3 mg (rendimiento: 31%), pureza mediante HPLC: 97,3%, Tr: 4,75 min, observada [M+H]⁺ 288,0.

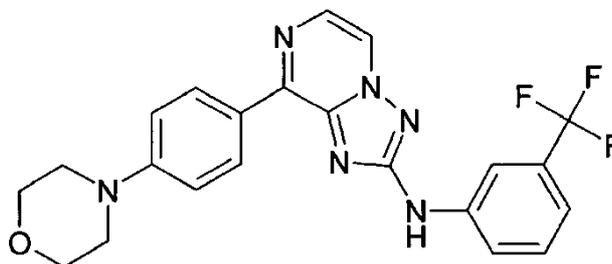
(3,5-Dimetil-fenil)-[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C11")



5

Sólido amarillo, 28,01 mg (rendimiento: 25,4%), pureza mediante HPLC: 94%, Tr: 4,81 min, observada [M+H]⁺ 401,0.

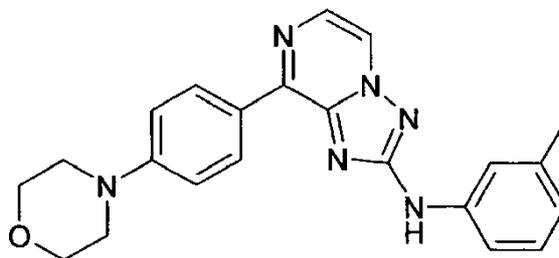
[8-(4-Morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3-trifluorometil-fenil)-amina ("C12")



10

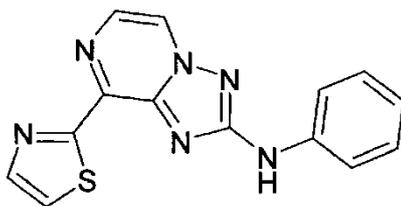
Sólido blanquecino, 9,57 mg (rendimiento: 7,9%), pureza mediante HPLC: 97,9%, Tr: 5,01 min, observada [M+H]⁺ 441,0.

[8-(4-Morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-m-tolil-amina ("C13")



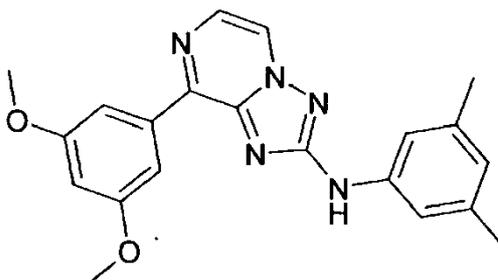
Sólido marrón claro, 51,05 mg (rendimiento: 48%), pureza mediante HPLC: 96,6%, Tr: 4,53 min, observada [M+H]⁺ 387,0.

15 Fenil-(8-tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C14")



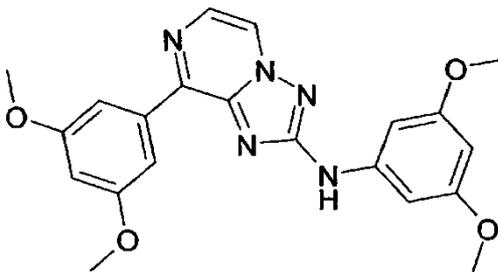
Sólido naranja, 2,7 mg (rendimiento: 3%), pureza mediante HPLC: 95,6%, Tr: 3,68 min, observada $[M+H]^+$ 295,0.

[8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[3,5-dimetilfenil]-amina ("C15")



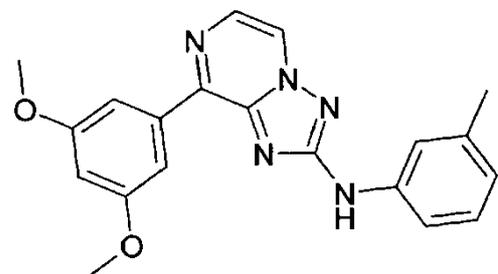
- 5 Sólido marrón claro, 25,5 mg (rendimiento: 24,7%), pureza mediante HPLC: 97,2%, Tr: 5,39 min, observada $[M+H]^+$ 376,0.

(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C16")



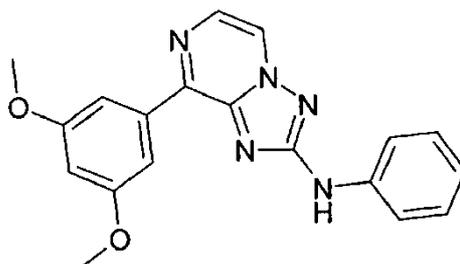
- 10 Sólido blanquecino, 40,9 mg (rendimiento: 39,8%), pureza mediante HPLC: 93,7%, Tr: 4,92 min, observada $[M+H]^+$ 408,0.

[8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-m-tolil-amina ("C17")



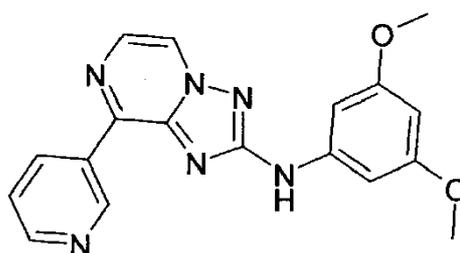
Sólido blanquecino, 47,4 mg (rendimiento: 45,2%), pureza mediante HPLC: 98%, Tr: 5,16 min, observada $[M+H]^+$ 362,0.

- 15 [8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-fenil-amina ("C18")



Sólido blanquecino, 19,5 mg (rendimiento: 18,3%), pureza mediante HPLC: 96,6%, Tr: 4,88 min, observada $[M+H]^+$ 348,0.

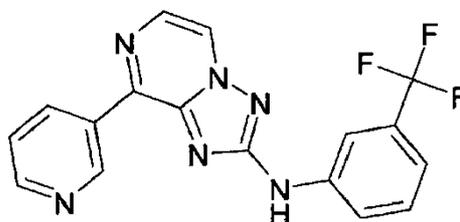
(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C19")



5

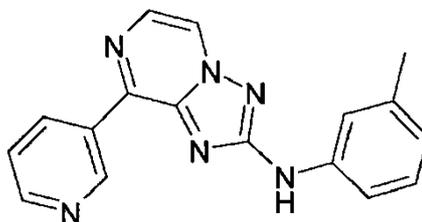
Sólido marrón claro, 21,9 mg (rendimiento: 25,5%), pureza mediante HPLC: 97,4%, Tr: 3,01 min, observada $[M+H]^+$ 349,0; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 10,04 (s, 1H), 9,88 (dd, $J = 2,2, 0,7$, 1H), 9,07 - 8,91 (m, 2H), 8,73 (dd, $J = 4,8, 1,7$, 1H), 8,28 (d, $J = 4,2$, 1H), 7,62 (ddd, $J = 8,1, 4,8, 0,8$, 1H), 7,04 (d, $J = 2,2, 2\text{H}$), 6,14 (t, $J = 2,2$, 1H), 3,77 (s, 6H).

10 (8-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina ("C20")



Sólido blanquecino, 30 mg (rendimiento: 35,1%), pureza mediante HPLC: 98,7%, Tr: 3,69 min, observada $[M+H]^+$ 357,0.

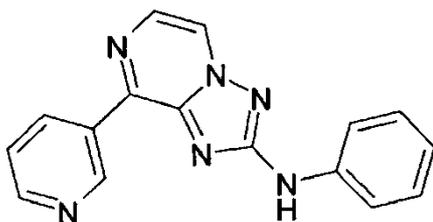
(8-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-m-tolil-amina ("C21")



15

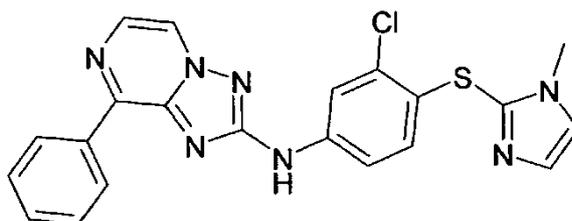
Sólido amarillo, 42,7 mg (rendimiento: 48,7%), pureza mediante HPLC: 97,9%, Tr: 3,14 min, observada $[M+H]^+$ 303,0.

Fenil-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C22")



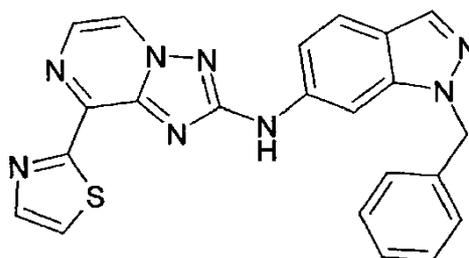
Sólido amarillo, 21,4 mg (rendimiento: 24,2%), pureza mediante HPLC: 97,2%, Tr: 2,84 min, observada $[M+H]^+$ 289,0.

[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-[8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C23")



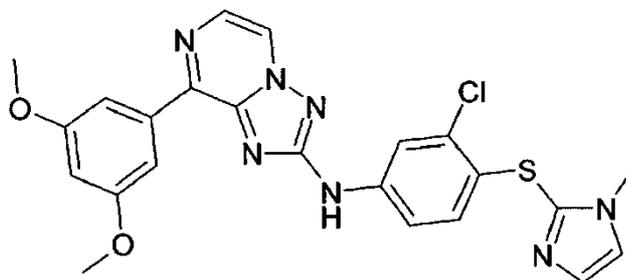
5 Sólido blanquecino, 18,77 mg (rendimiento: 14,1%), pureza mediante HPLC: 97,3%, Tr: 3,76 min, observada $[M+H]^+$ 434,0.

(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-[8-tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C24")



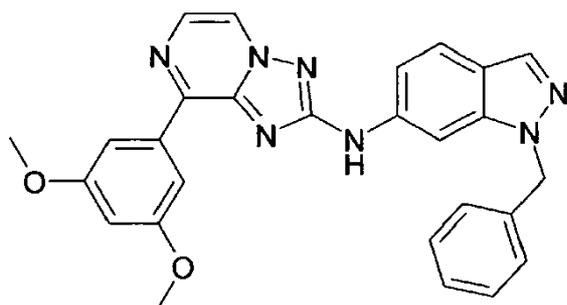
Sólido amarillo, 4 mg (rendimiento: 2,9%), pureza mediante HPLC: 99,8%, Tr: 4,2 min, observada $[M+H]^+$ 425,0.

10 [3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-[8-(3,5-dimetoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C25")



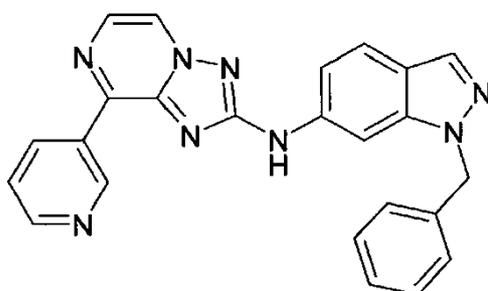
Sólido marrón claro, 20,9 mg (rendimiento: 13,8%), pureza mediante HPLC: 95,4%, Tr: 3,85 min, observada $[M+H]^+$ 494,0.

(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C26")



Sólido blanquecino, 76,28 mg (rendimiento: 59,8%), pureza mediante HPLC: 93,6%, Tr: 5,14 min, observada $[M+H]^+$ 478,3.

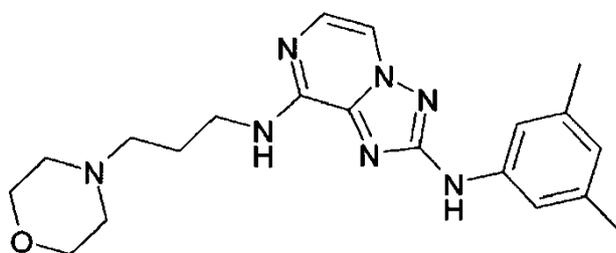
(1-Bencil-1H-indazol-6-yl)-(8-piridin-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-yl)-amina ("C27")



5

Sólido amarillo, 6,22 mg (rendimiento: 5,5%), pureza mediante HPLC: 96,5%, Tr: 3,49 min, observada $[M+H]^+$ 419,0.

N^2 -(3,5-Dimetil-fenil)- N^8 -(3-morfolin-4-il-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C28")

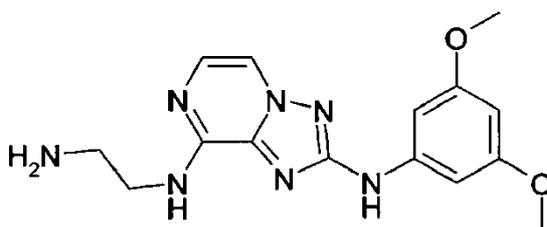


10 Se llevan 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-yl)-(3,5-dimetil-fenil)-amina (0,05 g, 0,1 mmol) y 3-morfolinopropilamina (1 ml) a un tubo sellado y se calientan a 130°C durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre malla (230-400) de gel de sílice para conseguir el producto como un sólido gomoso marrón (0,045 g, 64,5%); CCF: cloroformo / metanol (9/1) R_f - 0,2; CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 382,0), Tr (min): 3,16, % de área 98,9 (máx.), 99,1 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 4,56 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,57 (t, J = 4,52 Hz, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,49 (m, 6H), 2,23 (s, 6H), 1,77 (m, 2H).

15

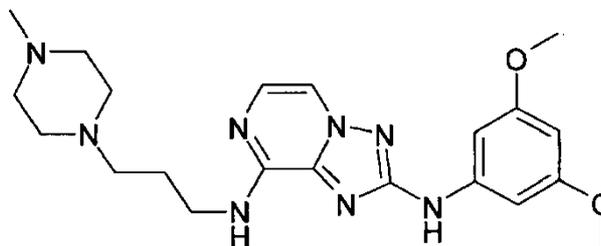
Se preparan los ejemplos "C29" - "C57" partiendo de las aminas correspondientes siguiendo el protocolo para "C28".

N^8 -(2-Amino-etil)- N^2 -(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C29")



Sólido blanquecino, 23,2 mg (rendimiento: 42,9%), pureza mediante HPLC: 98,1%, Tr: 2,75 min, observada [M+H]⁺ 330,0; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,49 (s, 1H), 8,06 (d, J = 4,48 Hz, 1H), 7,64 (s.a., 2H), 7,46 (d, J = 4,56 Hz, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,08 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,69 (m, 2H), 3,07 (t, J = 6,08 Hz, 2H).

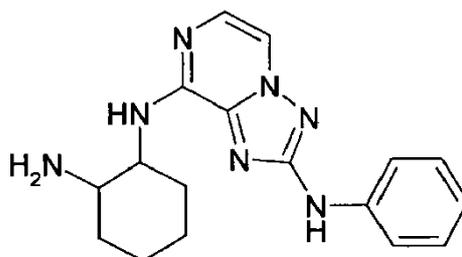
N²-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N⁸-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C30")



5

Sólido marrón claro, 55,1 mg (rendimiento: 78,7%), pureza mediante HPLC: 99%, Tr: 2,56 min, observada [M+H]⁺ 427,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,44 (s, 1H), 7,95 (d, J = 4,48 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,48 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,06 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,47 (m, 2H), 2,35 (m, 10H), 2,13 (s, 3H), 1,76 (m, 2H).

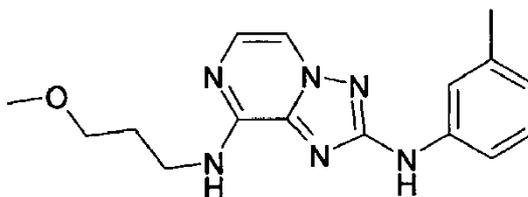
N⁸-(2-Amino-ciclohexil)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C31")



10

Sólido marrón claro, 6,22 mg (rendimiento: 9,4%), pureza mediante HPLC: 98,9%, Tr: 3,03 min, observada [M+H]⁺ 324,3; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,50 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (m, 4H).

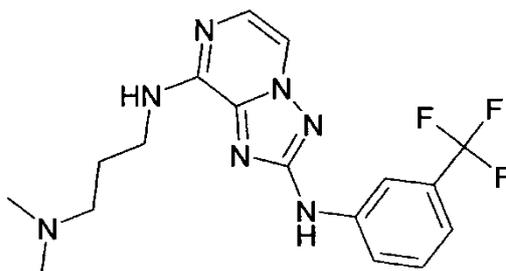
15 N⁸-(3-Metoxi-propil)-N²-m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C32")



20

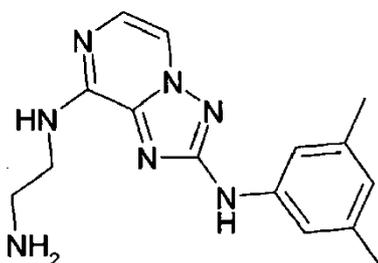
Sólido blanquecino, 17,8 mg (rendimiento: 29,4%), pureza mediante HPLC: 99,3%, Tr: 3,3 min, observada [M+H]⁺ 313,3; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,43 (s, 1H), 7,95 (d, J = 3,64 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,70 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,86 (m, 2H).

N⁸-(3-Dimetilamino-propil)-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C33")



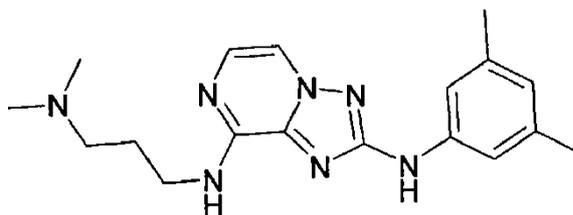
Sólido blanquecino, 44,7 mg (rendimiento: 73,6%), pureza mediante HPLC: 99,2%, Tr: 3,42 min, observada $[M+H]^+$ 380,0; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,94 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (t, J = 5,84, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 1,87 (m, 2H).

- 5 N⁸-(2-Amino-etil)-N²-(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C34")



Sólido marrón claro, 51,1 mg (rendimiento: 93,5%), pureza mediante HPLC: 94,6%, Tr: 3,16 min, observada $[M+H]^+$ 298,3.

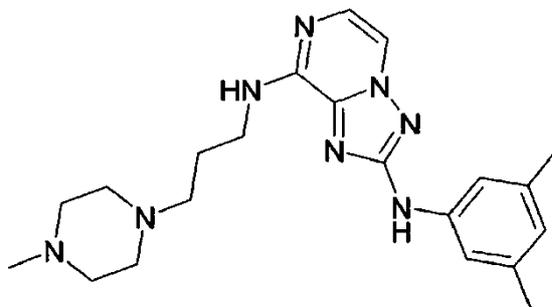
- N⁸-(3-Dimetilamino-propil)-N²-(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C35")



10

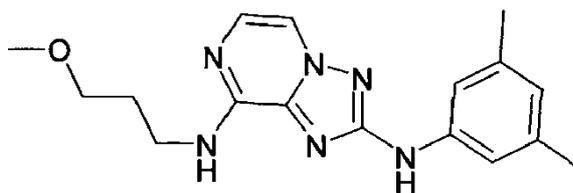
Sólido gomoso marrón, 17,5 mg (rendimiento: 28,1%), pureza mediante HPLC: 97,9%, Tr: 3,13 min, observada $[M+H]^+$ 340,3.

- N²-(3,5-Dimetil-fenil)-N⁸-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C36")



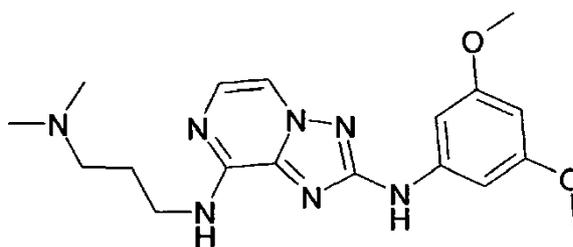
- 15 Sólido gomoso marrón, 53,8 mg (rendimiento: 74,3%), pureza mediante HPLC: 90,8%, Tr: 2,98 min, observada $[M+H]^+$ 395,3.

- N²-(3,5-Dimetil-fenil)-N⁸-(3-metoxi-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C37")



Sólido gomoso marrón, 37,8 mg (rendimiento: 63,1%), pureza mediante HPLC: 97,8%, Tr: 3,59 min, observada [M+H]⁺ 327,3.

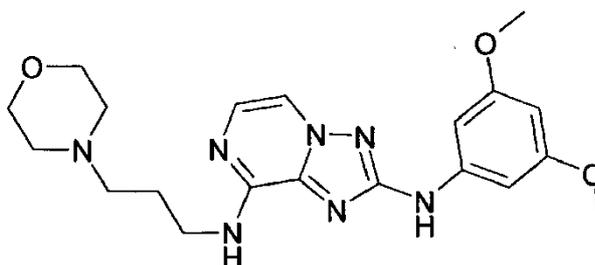
N²-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N⁸-(3-dimetilamino-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C38")



5

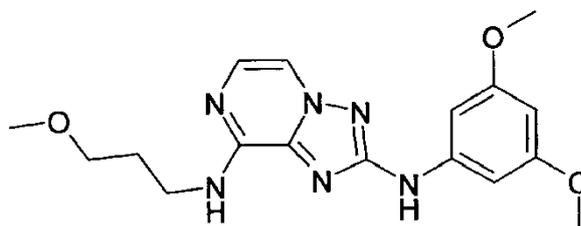
Sólido gomoso marrón, 55,5 mg (rendimiento: 90,9%), pureza mediante HPLC: 98,4%, Tr: 2,72 min, observada [M+H]⁺ 372,3.

N²-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N⁸-(3-morfolin-4-il-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C39")



10 Sólido marrón claro, 60,7 mg (rendimiento: 89,4%), pureza mediante HPLC: 98,3%, Tr: 2,78 min, observada [M+H]⁺ 414,3.

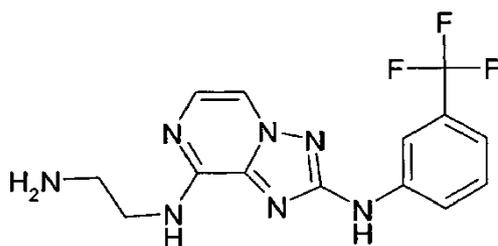
N²-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N⁸-(3-metoxi-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C40")



15 Sólido gomoso marrón, 56 mg (rendimiento: 95,1%), pureza mediante HPLC: 97,7%, Tr: 3,13 min, observada [M+H]⁺ 359,3.

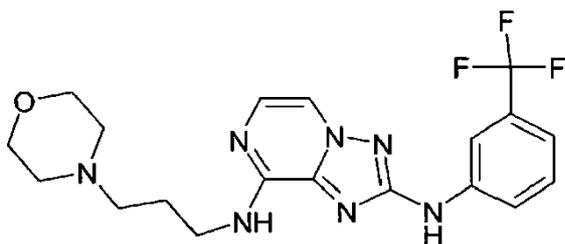
N⁸-(2-Amino-etil)-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C41")

ES 2 614 128 T3



Sólido marrón claro, 70,4 mg (rendimiento: 86,9%), pureza mediante HPLC: 94,9%, Tr: 3,44 min, observada [M+H]⁺ 338,0.

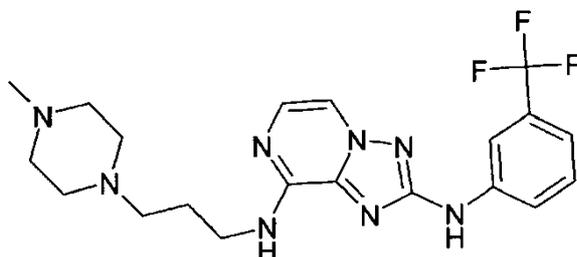
N⁸-(3-Morfolin-4-il-propil)-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C42")



5

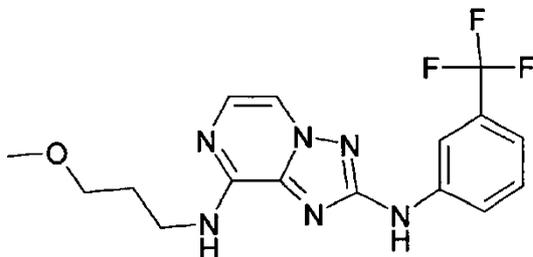
Sólido blanquecino, 48,8 mg (rendimiento: 72,4%), pureza mediante HPLC: 97,1%, Tr: 3,42 min, observada [M+H]⁺ 422,0.

N⁸-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil]-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C43")



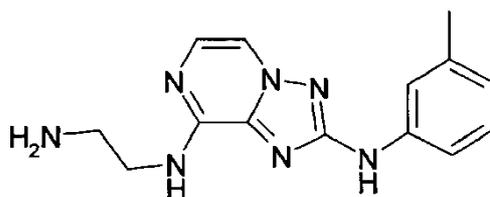
10 Sólido gomoso marrón, 48,7 mg (rendimiento: 70%), pureza mediante HPLC: 96,9%, Tr: 3,23 min, observada [M+H]⁺ 435,3.

N⁸-(3-Metoxi-propil)-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C44")



15 Sólido marrón claro, 44,2 mg (rendimiento: 75,4%), pureza mediante HPLC: 99,5%, Tr: 3,81 min, observada [M+H]⁺ 367,0.

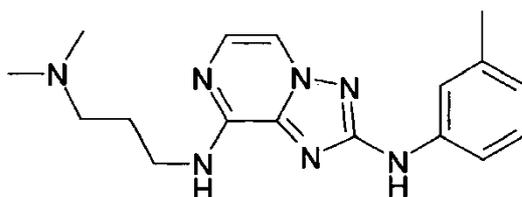
N⁸-(2-Amino-etil)-N²-m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C45")



Sólido blanquecino, 16,54 mg (rendimiento: 30,2%), pureza mediante HPLC: 93,7%, Tr: 2,8 min, observada [M+H]⁺ 284,0.

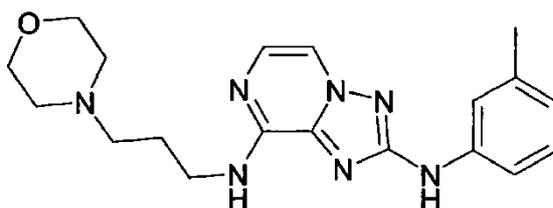
N⁸-(3-Dimetilamino-propil)-N²-m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C46")

5



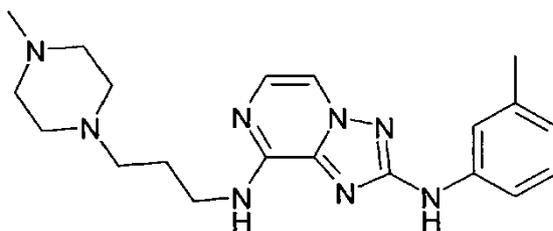
Sólido blanquecino, 49,2 mg (rendimiento: 78,1%), pureza mediante HPLC: 99,2%, Tr: 2,77 min, observada [M+H]⁺ 326,3.

N⁸-(3-Morfolin-4-il-propil)-N²-m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C47")



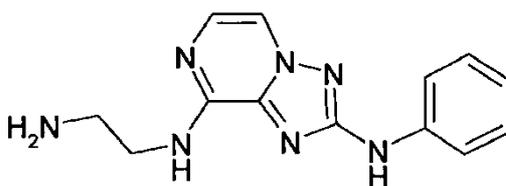
10 Sólido gomoso marrón, 11,06 mg (rendimiento: 15,6%), pureza mediante HPLC: 99,2%, Tr: 2,88 min, observada [M+H]⁺ 368,3.

N⁸-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil]-N²-m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C48")



15 Sólido gomoso marrón, 30,38 mg (rendimiento: 41,3%), pureza mediante HPLC: 98,3%, Tr: 2,73 min, observada [M+H]⁺ 381,3.

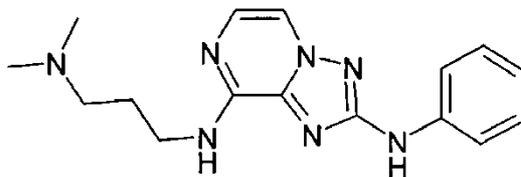
N⁸-(2-Amino-etil)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C49")



Sólido blanquecino, 7,18 mg (rendimiento: 13%), pureza mediante HPLC: 92,9%, Tr: 2,49 min, observada [M+H]⁺ 270,0.

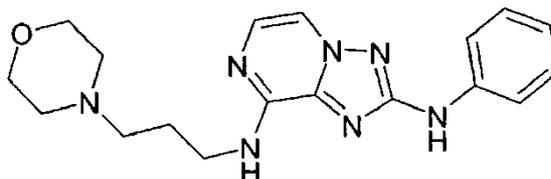
ES 2 614 128 T3

N⁸-(3-Dimetilamino-propil)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C50")



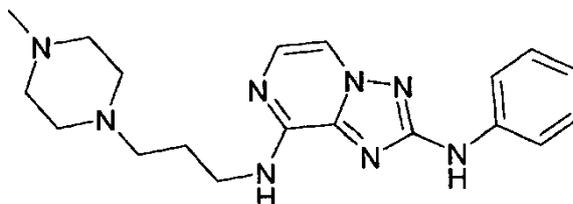
Sólido blanquecino, 27,69 mg (rendimiento: 43,4%), pureza mediante HPLC: 96,8%, Tr: 2,52 min, observada [M+H]⁺ 312,3.

5 N⁸-(3-Morfolin-4-il-propil)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C51")



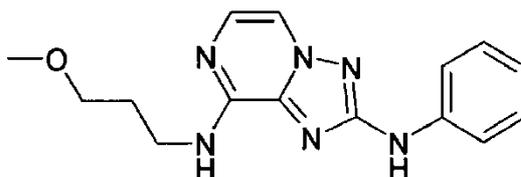
Sólido blanco, 18,28 mg (rendimiento: 25,4%), pureza mediante HPLC: 98,8%, Tr: 2,58 min, observada [M+H]⁺ 354,3.

N⁸-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil]-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C52")



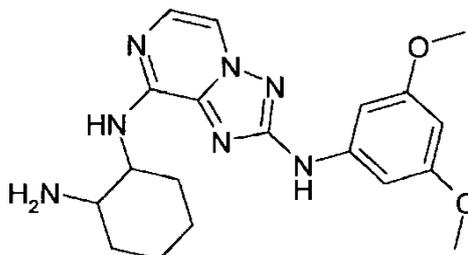
10 Sólido marrón claro, 64,4 mg (rendimiento: 85,8%), pureza mediante HPLC: 97,4%, Tr: 2,38 min, observada [M+H]⁺ 367,3.

N⁸-(3-Metoxi-propil)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C53")



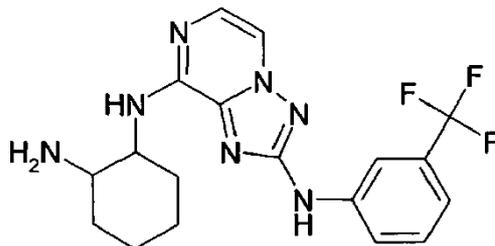
Sólido blanco, 29,65 mg (rendimiento: 48,5%), pureza mediante HPLC: 98,6%, Tr: 2,96 min, observada [M+H]⁺ 299,3.

15 N⁸-(2-Amino-ciclohexil)-N²-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C54")



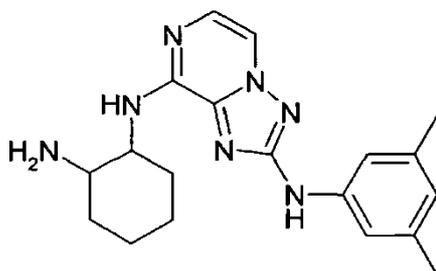
Sólido marrón claro, 31,1 mg (rendimiento: 49,4%), pureza mediante HPLC: 97,2%, Tr: 3,2 min, observada [M+H]⁺ 384,3.

N⁸-(2-Amino-ciclohexil)-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C55")



Sólido naranja, 29 mg (rendimiento: 46,3%), pureza mediante HPLC: 96%, Tr: 3,76 min, observada [M+H]⁺ 392,0.

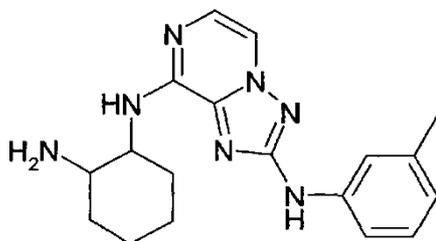
N⁸-(2-Amino-ciclohexil)-N²-(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C56")



5

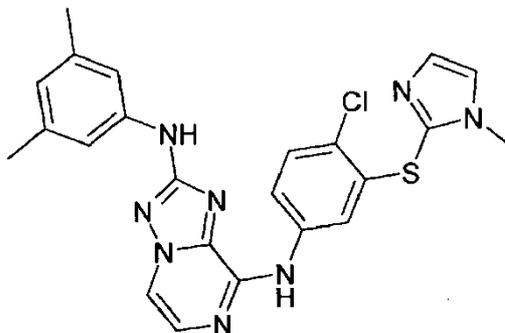
Sólido marrón claro, 23,2 mg (rendimiento: 36%), pureza mediante HPLC: 95,7%, Tr: 4,13 min, observada [M+H]⁺ 352,3.

N⁸-(2-Amino-ciclohexil)-N²-m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C57")



10 Sólido marrón claro, 8,54 mg (rendimiento: 13,1%), pureza mediante HPLC: 95,1%, Tr: 3,3 min, observada [M+H]⁺ 338,3.

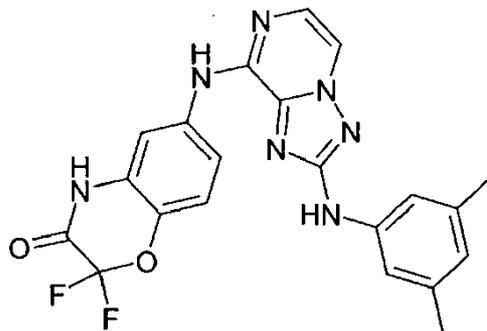
N⁸-{3-Cloro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio]fenil}-N²-(3,5-dimetil-fenil-amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C58")



15 Se llevan 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(3,5-dimetil-fenil)-amina (0,1 g, 0,3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (14,0 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (14,4 mg, 0,03 mmol) y 3-cloro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio]anilina (96,6 mg, 0,4 mmol) a 1,4-dioxano seco (3 ml).

Se añade hexametildisililamida de litio (1 M en tetrahidrofurano) (0,15 ml, 0,1 mmol) y se irradia la mezcla de reacción en el microondas a 150°C durante 45 minutos. Se extingue la mezcla de reacción con metanol seco (1 ml) y se pasa a través de un lecho de Celite. Se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una malla (230-400) de gel de sílice para conseguir el producto del título como un sólido blanquecino (27 mg, 10,4%); CCF: éter de pet./acetato de etilo (6/4) R_f - 0,4. CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 477,0), Tr (min): 4,39, % de área 90,1 (máx.), 91,0 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,69 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,30 (t, J = 4,76 Hz, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (d, J = 4,48 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,63(s, 3H), 2,49(s, 6H).

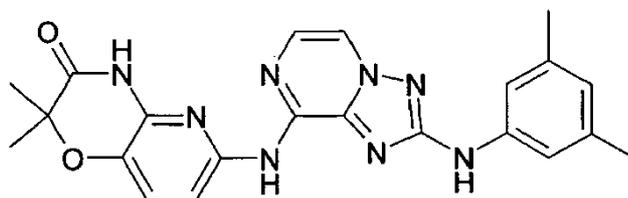
10 6-({2-[(3,5-Dimetilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il)amino)-2,2-difluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona ("C59")



15 Se llevan 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(3,5-dimetil-fenil)-amina (0,075 g, 0,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,01 g, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,01 g, 0,02 mmol) y 6-amino-2,2-difluoro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,049 g, 0,2 mmol) a 1,4-dioxano seco (2 ml). Se añade hexametildisililamida de sodio (1 M en tetrahidrofurano) (0,27 ml, 0,2 mmol) y se irradia la reacción en el microondas a 150°C durante 30 minutos. Se extingue la mezcla de reacción con metanol seco (1 ml) y se pasa a través de un lecho de Celite. Se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una malla (230-400) de gel de sílice para conseguir el producto del título como un sólido blanquecino (10 mg, 10,4%). CCF: éter de pet./acetato de etilo (6/4) R_f - 0,4. CLEM (método A): masa hallada ($M+H^+$, 438), Tr (min): 5,11, % de área 93,7 (máx.), 94,4 (254 nm); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 11,99 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4,48 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (d, J = 4,48 Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,27 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 2,25 (s, 6H).

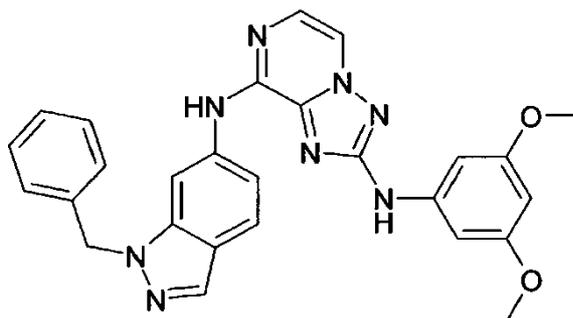
20 Se sintetizan los ejemplos "C60" - "C88" siguiendo el protocolo general usado para "C58". Preferentemente, los ejemplos "C66", "C69", "C71" y "C74" pueden sintetizarse también usando el protocolo para "C59".

25 6-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino]-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona ("C60")



30 Sólido amarillo, 31,5 mg (rendimiento: 13,3%), pureza mediante HPLC: 94,3%, Tr: 3,99 min, observada $[M+H]^+$ 431,0; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 11,15 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,42 (s, 6H).

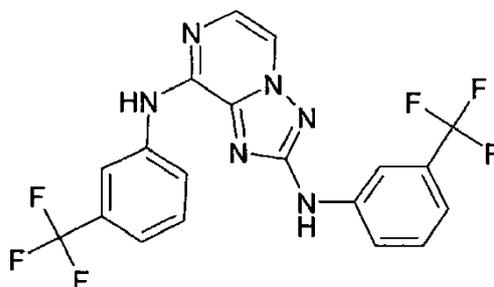
N^8 -(1-Bencil-1H-indazol-6-il)- N^2 -(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C61")



5

Sólido marrón claro, 59,4 mg (rendimiento: 24,5%), pureza mediante HPLC: 99,2%, Tr: 5,08 min, observada $[M+H]^+$ 493,0; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,55 (d, $J = 5,36$ Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 4,44$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 2,12$ Hz, 2H), 6,08 (t, $J = 2,04$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,73 (s, 6H).

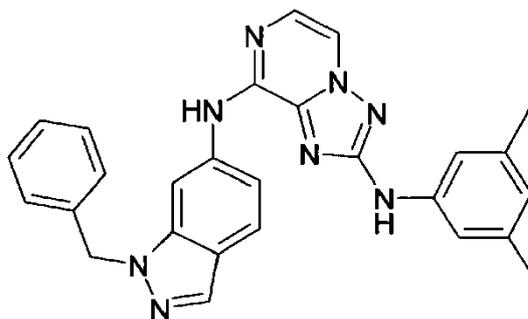
N^2,N^8 -Bis-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C62")



10

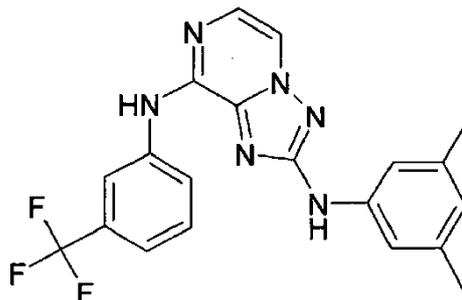
Sólido blanco, 21,1 mg (rendimiento: 30,1%), pureza mediante HPLC: 99,5%, Tr: 6,07 min, observada $[M+H]^+$ 439,0; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 8,24 (s.a., 1H), 7,97 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 4,52$ Hz, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 7,76$ Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (s, 1H).

N^8 -(1-Bencil-1H-indazol-6-il)- N^2 -(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C63")



Sólido blanquecino, 13 mg (rendimiento: 5,1%), pureza mediante HPLC: 97,6%, Tr: 5,56 min, observada $[M+H]^+$ 461,2.

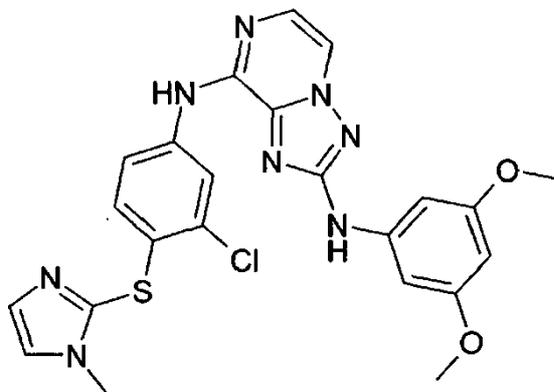
N^2 -(3,5-Dimetil-fenil)- N^8 -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C64")



15

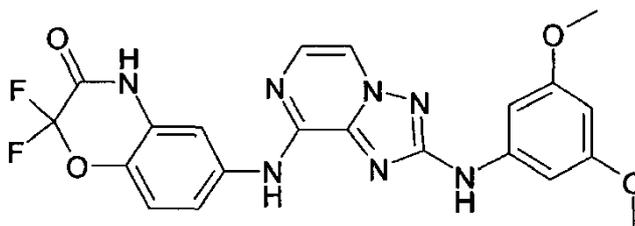
Sólido blanco, 30,94 mg (rendimiento: 14,1%), pureza mediante HPLC: 98,3%, Tr: 5,94 min, observada [M+H]⁺ 399,0.

N⁸-[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-N²-(3,5-dimetoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C65")



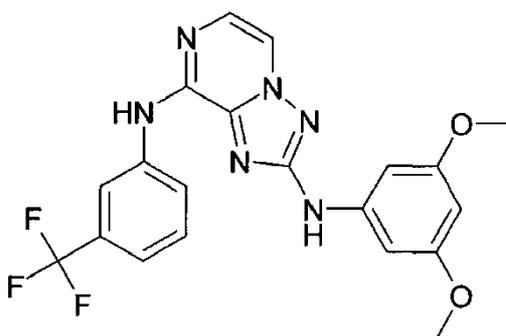
- 5 Sólido marrón claro, 9,57 mg (rendimiento: 3,8%), pureza mediante HPLC: 90,3%, Tr: 3,97 min, observada [M+H]⁺ 509,0.

6-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino]-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona ("C66")



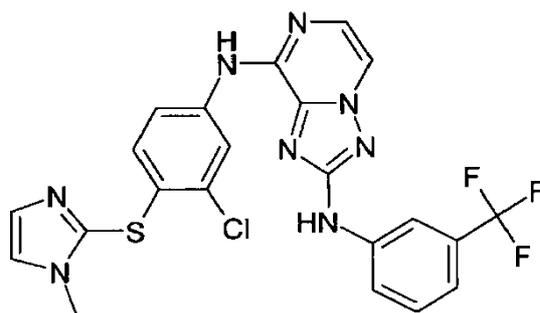
- 10 Sólido marrón claro, 13,1 mg (rendimiento: 5,7%), pureza mediante HPLC: 93,4%, Tr: 4,73 min, observada [M+H]⁺ 470,0.

N²-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N⁸-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C67")



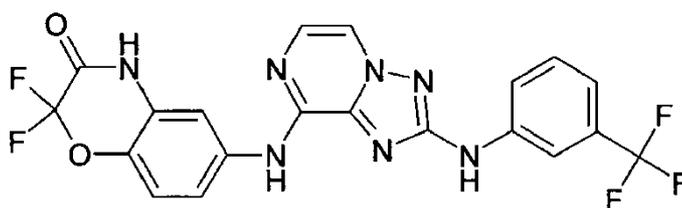
Sólido blanquecino, 13,1 mg (rendimiento: 6,2%), pureza mediante HPLC: 99,5%, Tr: 5,52 min, observada [M+H]⁺ 431,0.

- 15 N⁸-[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C68")



Sólido marrón claro, 9 mg (rendimiento: 3,6%), pureza mediante HPLC: 90,1%, Tr: 4,55 min, observada $[M+H]^+$ 517,0.

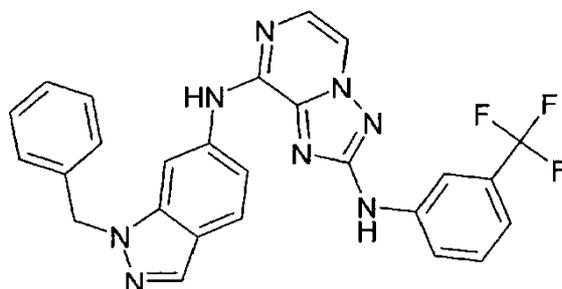
2,2-Difluoro-6-[2-(3-trifluorometil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona ("C69")



5

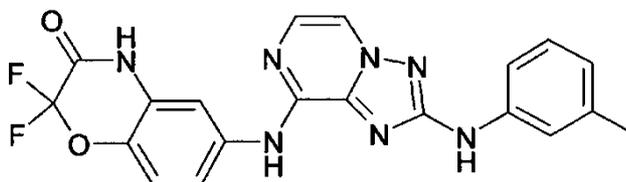
Sólido blanquecino, 38,7 mg (rendimiento: 16,9%), pureza mediante HPLC: 97%, Tr: 5,32 min, observada $[M+H]^+$ 478,0.

N⁸-(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C70")



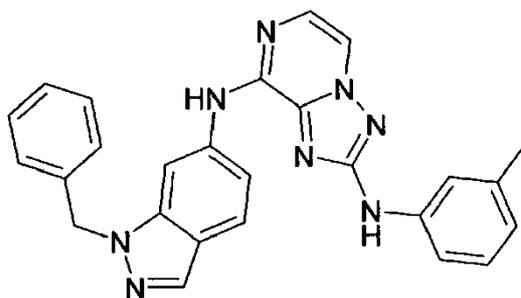
10 Sólido blanquecino, 31,9 mg (rendimiento: 13,3%), pureza mediante HPLC: 98,8%, Tr: 5,68 min, observada $[M+H]^+$ 501,0.

2,2-Difluoro-6-(2-m-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona ("C71")



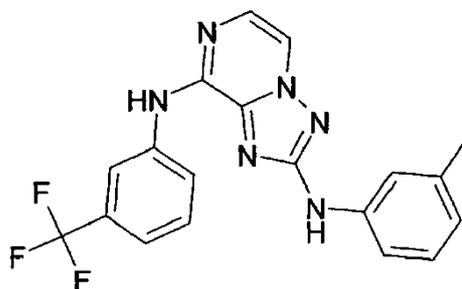
15 Sólido marrón claro, 17,9 mg (rendimiento: 7,2%), pureza mediante HPLC: 95,6%, Tr: 4,91 min, observada $[M+H]^+$ 424,0.

N⁸-(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-N²-m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C72")



Sólido marrón claro, 20,5 mg (rendimiento: 7,9%), pureza mediante HPLC: 97,3%, Tr: 5,32 min, observada $[M+H]^+$ 447,0.

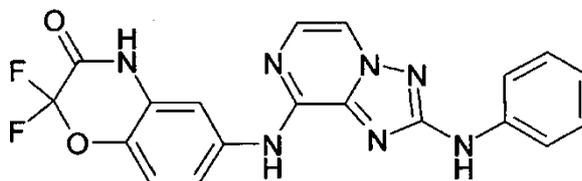
N²-m-Tolil-N⁸-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C73")



5

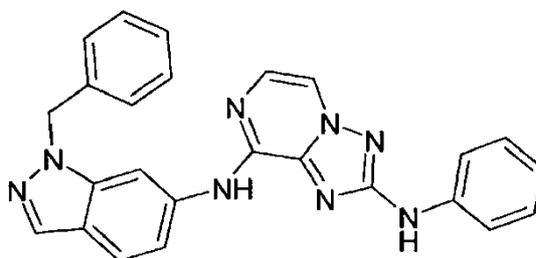
Sólido blanquecino, 39,52 mg (rendimiento: 17,7%), pureza mediante HPLC: 95,7%, Tr: 5,74 min, observada $[M+H]^+$ 385,0.

2,2-Difluoro-6-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona ("C74")



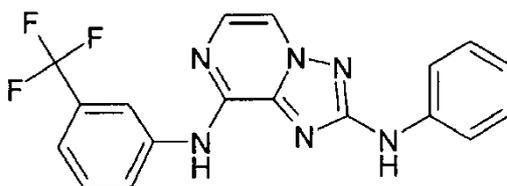
10 Sólido blanquecino, 20,1 mg (rendimiento: 8,5%), pureza mediante HPLC: 94,8%, Tr: 4,68 min, observada $[M+H]^+$ 410,0.

N⁸-(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C75")



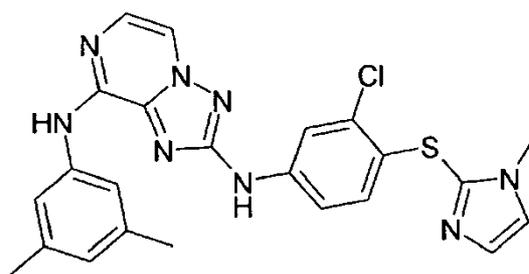
Sólido marrón claro, 11 mg (rendimiento: 4,1%), pureza mediante HPLC: 98,5%, Tr: 5,12 min, observada $[M+H]^+$ 433,0.

15 N²-Fenil-N⁸-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C76")



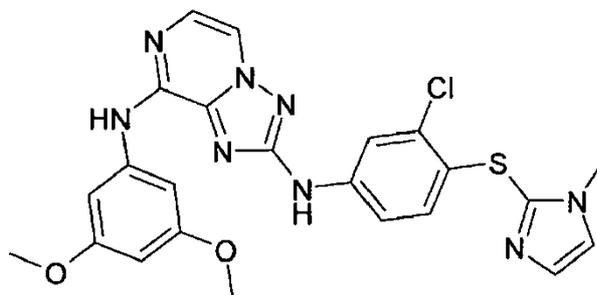
Sólido blanquecino, 40,94 mg (rendimiento: 18%), pureza mediante HPLC: 99,3%, Tr: 5,54 min, observada $[M+H]^+$ 371,0.

- 5 N^2 -[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]- N^8 -(3,5-dimetilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C77")



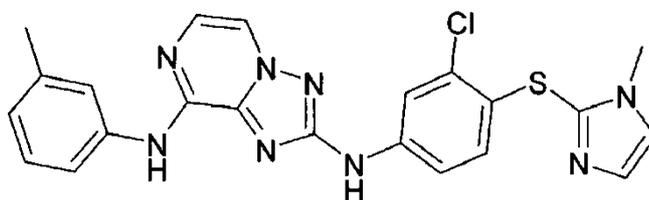
Sólido blanquecino, 41,3 mg (rendimiento: 28,2%), pureza mediante HPLC: 92,3%, Tr: 6,64 min, observada $[M+H]^+$ 477,0.

- 10 N^2 -[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]- N^8 -(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C78")



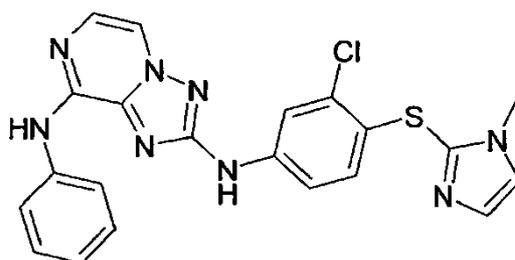
Sólido blanquecino, 11,8 mg (rendimiento: 7,6%), pureza mediante HPLC: 94%, Tr: 3,97 min, observada $[M+H]^+$ 509,0.

- N^2 -[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]- N^8 -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C79")



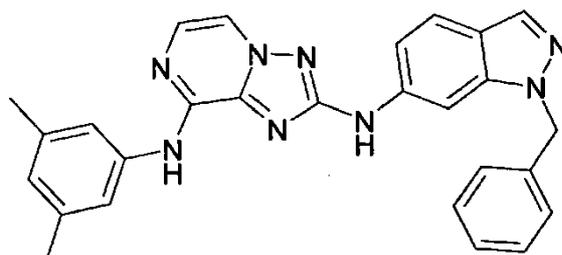
- 15 Sólido marrón claro, 49,4 mg (rendimiento: 27,8%), pureza mediante HPLC: 95,9%, Tr: 6,38 min, observada $[M+H]^+$ 463,0; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,96 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 4,44$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 4,48$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 8,76$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

- N^2 -[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]- N^8 -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C80")



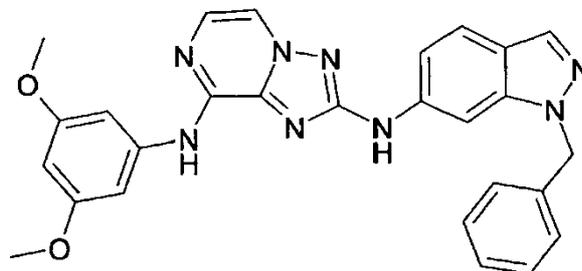
Sólido blanquecino, 43 mg (rendimiento: 25%), pureza mediante HPLC: 96,4%, Tr: 3,78 min, observada $[M+H]^+$ 449,0.

N^2 -(1-Bencil-1H-indazol-6-il)- N^8 -(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C81")



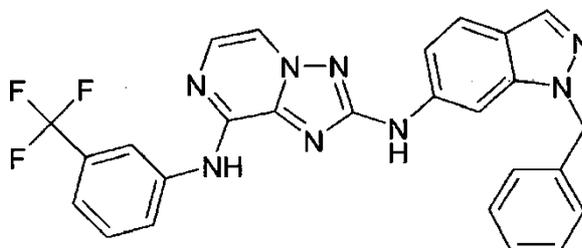
- 5 Sólido blanquecino, 47,09 mg (rendimiento: 31,9%), pureza mediante HPLC: 98,4%, Tr: 5,28 min, observada $[M+H]^+$ 461,2, 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,90 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22(d, J = 4,44 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,28 (m, 6H), 6,70 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,27 (s, 6H).

N^2 -(1-Bencil-1H-indazol-6-il)- N^8 -(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C82")



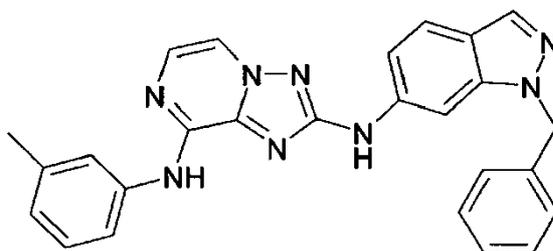
- 10 Sólido blanquecino, 54,16 mg (rendimiento: 34,3%), pureza mediante HPLC: 96,3%, Tr: 5,04 min, observada $[M+H]^+$ 493,0.

N^2 -(1-Bencil-1H-indazol-6-il)- N^8 -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C83")



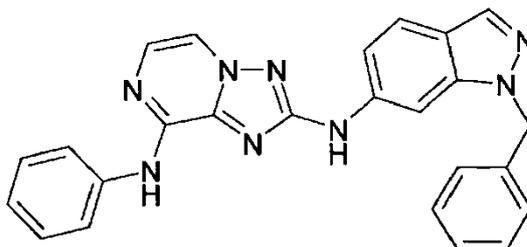
- 15 Sólido blanquecino, 31,6 mg (rendimiento: 19,7%), pureza mediante HPLC: 99,5%, Tr: 5,7 min, observada $[M+H]^+$ 501,0.

N^2 -(1-Bencil-1H-indazol-6-il)- N^8 -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C84")



Sólido blanquecino, 50,32 mg (rendimiento: 35,2%), pureza mediante HPLC: 98,5%, Tr: 5,06 min, observada [M+H]⁺ 447,0.

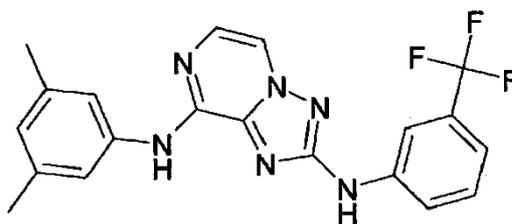
N²-(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-N⁸-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C85")



5

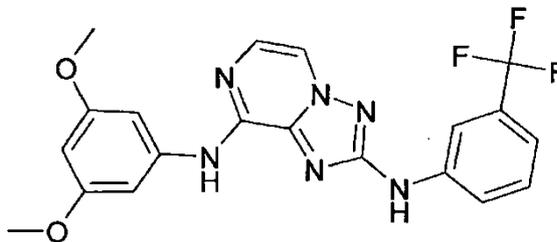
Sólido blanquecino, 20,51 mg (rendimiento: 14,8%), pureza mediante HPLC: 96,9%, Tr: 4,91 min, observada [M+H]⁺ 433,3.

N⁸-(3,5-Dimetil-fenil)-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C86")



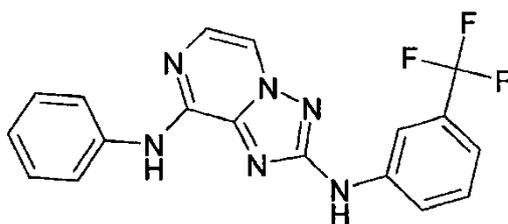
10 Sólido blanquecino, 46,2 mg (rendimiento: 26,7%), pureza mediante HPLC: 97,5%, Tr: 5,63 min, observada [M+H]⁺ 399,0; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,02 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,25 (d, J = 4,48 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (d, J = 4,48 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,27 (s, 6H).

N⁸-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C87")



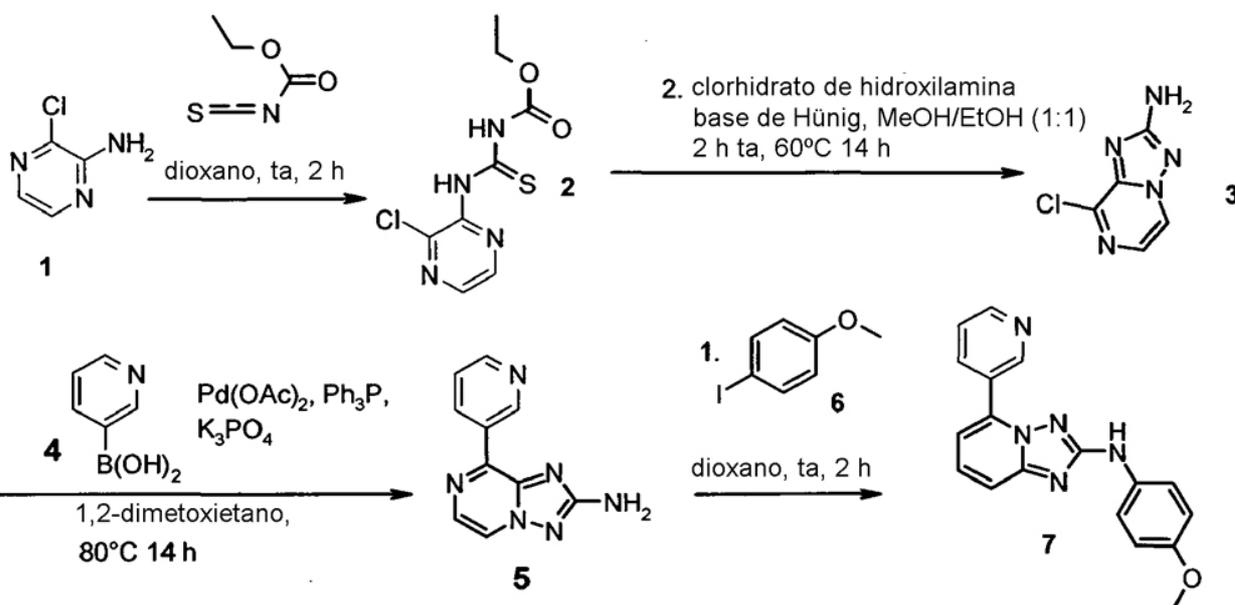
15 Sólido blanquecino, 19,7 mg (rendimiento: 13,2%), pureza mediante HPLC: 99,1%, Tr: 5,43 min, observada [M+H]⁺ 431,0.

N⁸-Fenil-N²-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("C88")



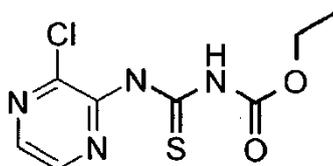
Sólido blanquecino, 69,1 mg (rendimiento: 53,6%), pureza mediante HPLC: 99,3%, Tr: 5,28 min, observada $[M+H]^+$ 371,0.

Alternativamente puede aplicarse la siguiente ruta de síntesis:



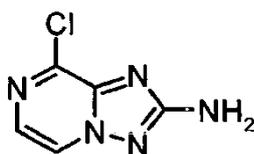
5

1-(3-Cloro-pirazin-2-il)-3-acetoxietil-urea



10 Se disuelve 1 g (7,7 mmol) de 3-cloro-pirazin-2-ilamina en una mezcla de 40 ml de DCM y 20 ml de THF. Entonces se añade 1 ml (8,5 mmol) de tioisocianato de etoxicarbonilo. Se agita la mezcla resultante 14 h a 46°C hasta que mediante HPLC no se detecta formación adicional de producto. Para el tratamiento final, se concentra la mezcla de reacción a vacío. El producto crudo (1,95 g, 60%, de un sólido amarillo) se usa en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional; CLEM (método C): masa hallada ($M+H^+$, 261), HPLC (método D): Tr (min): 2,73, % de área 62 (220 nm); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 11,99 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 4,48$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 4,48$ Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,27 (d, $J = 8,92$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 2,25 (s, 6H).

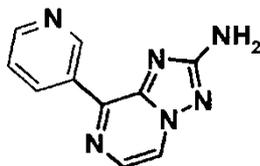
15 8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



Se suspenden 1,6 g (23,2 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 20 ml de una mezcla 1:1 de etanol y metanol. Entonces se añaden 2,4 ml (13,9 mmol) de DIPEA y se agita la mezcla a temperatura ambiental durante 1 h. En ese

momento, se añaden a la reacción de suspensión 2 g (4,6 mmol, contenido del 62%) de 1-(3-cloro-pirazin-2-il)-3-acetoxietil-urea y se somete a reflujo durante 2 h. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente, se filtra y se lava con agua. Se aísla el producto después del secado en un horno de vacío (60°C) (790 mg, 4,65 mmol, 100%); CLEM (método C): masa hallada (M+H⁺, 170), HPLC (método D) Tr (min): 2,14, % de área 100 (220 nm); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,83 (d, J = 4,3, 1H), 7,92 (d, J = 4,3, 1H), 6,77 (s, 2H).

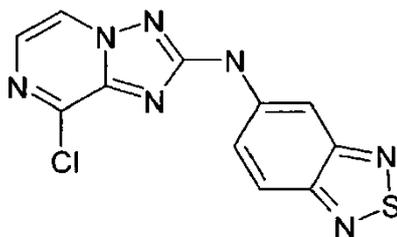
8-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



Se mezclan 100 mg (0,6 mmol) de 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina, 50 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,2 eq., 0,1 mmol), 149 mg (1,8 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio, 3 ml de éter de etilenglicol y 1 ml de agua desionizada en un vial de vidrio. Se añaden 86 mg (0,72 mmol, 1,2 eq.) de ácido piridin-3-borónico en porciones a la suspensión. Mediante la ayuda de una cánula, se burbujea nitrógeno a través de la suspensión durante algunos minutos. Tras ese tiempo, se añaden 13 mg de acetato de paladio (II) (0,1 eq., 0,05 mmol), se cierra el vial con un septo y se calienta la mezcla de reacción hasta 90°C, agitando 14 h. Se añaden otros 43 mg de ácido piridin-3-borónico (0,6 eq.), 50 mg de 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,2 eq) y 13 mg de acetato de paladio (0,1 eq.) y se calienta la reacción otra vez hasta 90°C durante 14 h. Se filtra la reacción sobre Celite, que se lava posteriormente con etanol. Se concentra el filtrado a vacío. Se absorben los 180 mg de producto bruto resultantes en una columna Isolute HM-N y se purifican sobre sílice 60. Se combinan las fracciones que contienen el producto deseado y se concentran a vacío. El producto deseado se aísla así como un sólido marrón rojizo con rendimiento del 17% (21 mg, CLEM (método: polar-TFA.M): masa hallada (M+H⁺, 213), HPLC (método D) Tr (min): 2,08, % de área 100 (220 nm); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,80 (dd, J = 2,2, 0,8, 1H), 8,96 - 8,92 (m, 1H), 8,74 (d, J = 4,2, 1H), 8,70 (dd, J = 4,8, 1,7, 1H), 8,15 (d, J = 4,2, 1H), 7,60 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,8, 1H), 6,65 (s, 2H).

Los compuestos de este tipo pueden transformarse dando compuestos similares a los preparados en los ejemplos "C1" - "C59" mencionados anteriormente mediante condiciones de acoplamiento de Buchwald convencionales.

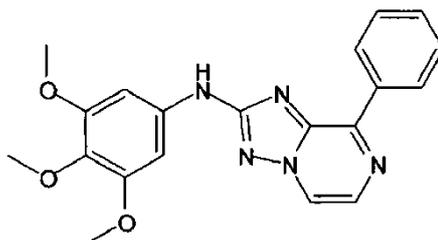
Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("B10")



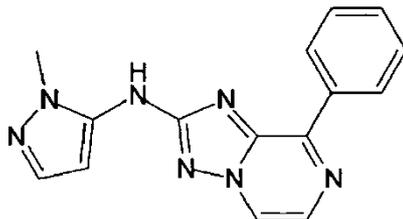
Se disuelven 100 mg (0,6 mmol) de 8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina, 190 mg (0,9 mmol) de 5-bromo-2,1,3-benzotiadiazol, 68 mg (0,1 mmol) de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantano, 578 mg (1,8 mmol) de carbonato de cesio y 34 mg de bis(dibencilidena)paladio en 1 ml de dioxano y se agitan a 90°C durante 14 h. Análisis de HPLC y CL-EM muestran la formación del producto (CLEM (método C): masa hallada (M+H⁺, 303), HPLC (método D) Tr (min): 3,07.

Los compuestos siguientes se sintetizan de manera análoga a "C2"

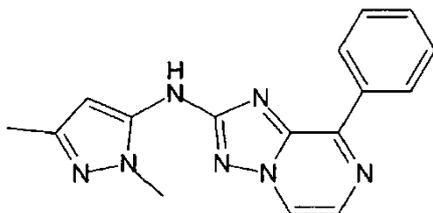
(8-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina ("C89")



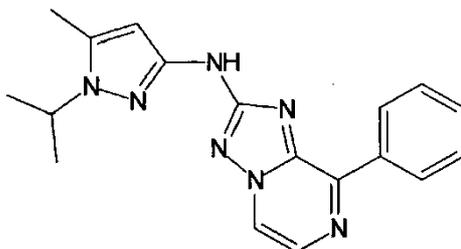
(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C90")



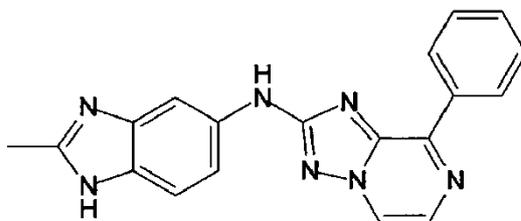
(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C91")



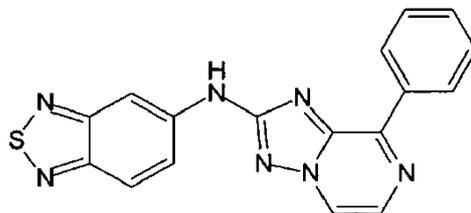
5 (1-Isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C92")



(2-Metil-1H-benzimidazol-5-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C93")

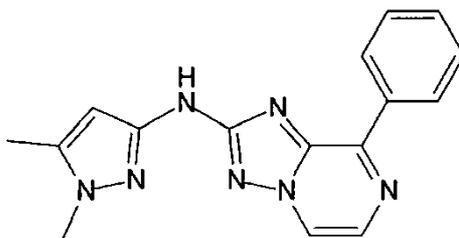


Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C94")

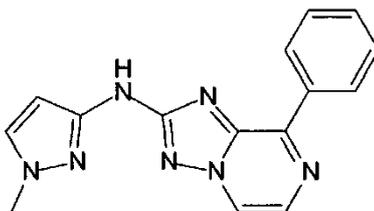


10

(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C95")

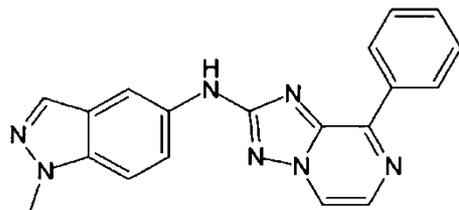


(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C96")

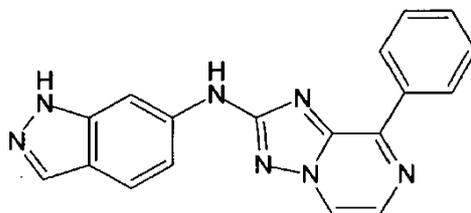


(1-Metil-1H-indazol-5-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C97")

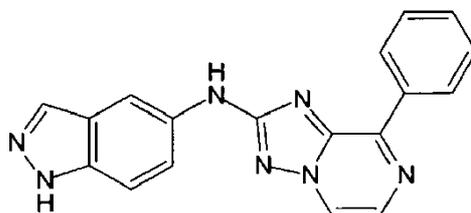
5



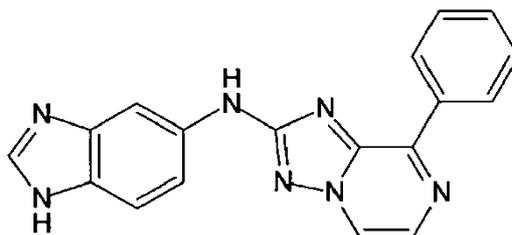
(1H-Indazol-6-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C98")



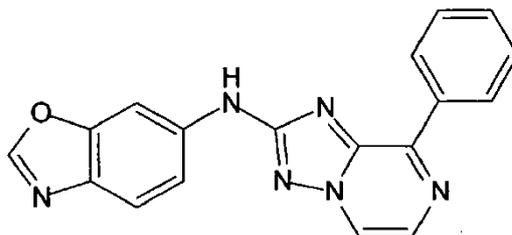
(1H-Indazol-5-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C99")



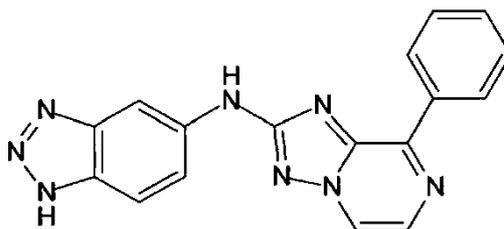
10 (1H-Bencimidazol-5-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C100")



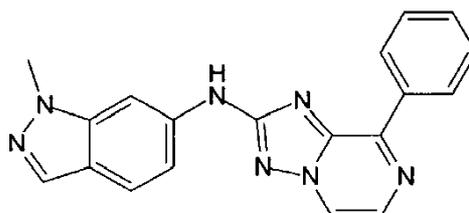
Benzoxazol-6-il-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C101")



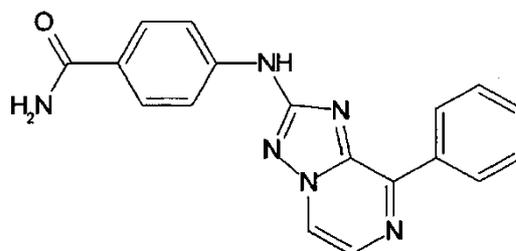
(1H-Benzotriazol-5-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C102")



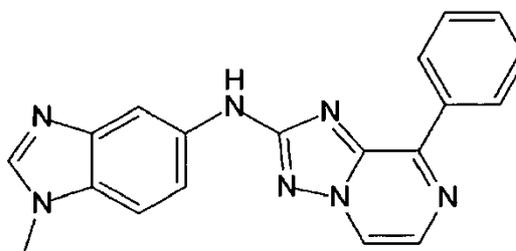
5 (1-Metil-1H-indazol-6-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C103")



4-(8-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-benzamida ("C104")

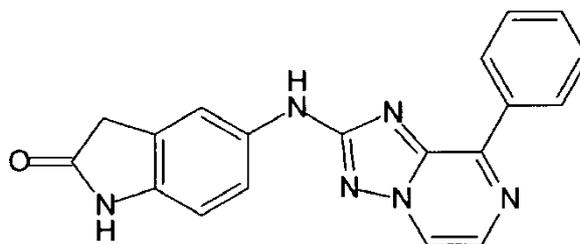


(1-Metil-1H-benzimidazol-5-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C105")

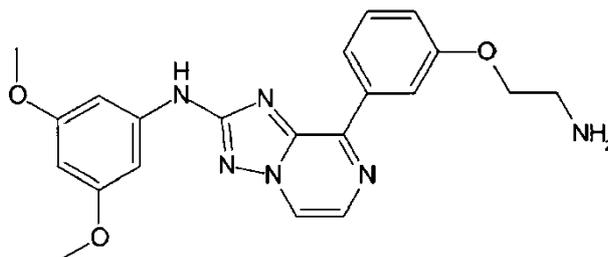


10

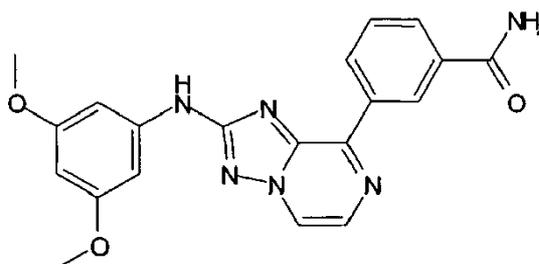
5-(8-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C106")



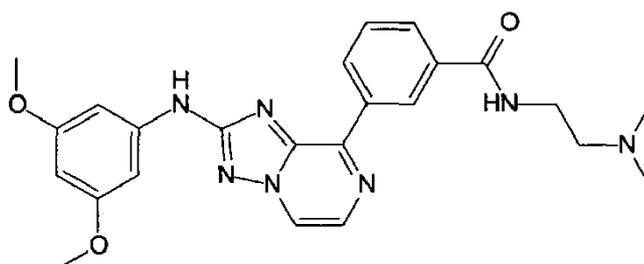
{8-[3-(2-Amino-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("C107")



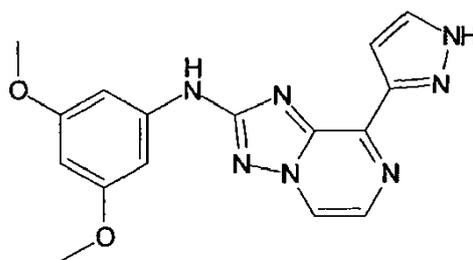
3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C108")



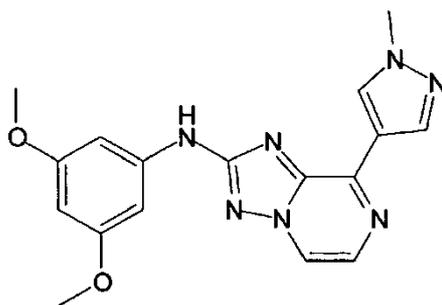
3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida ("C109")



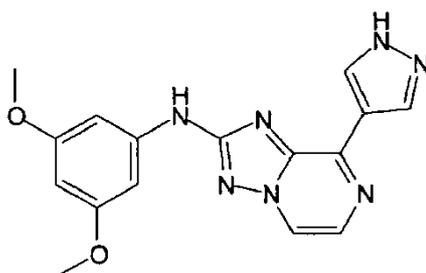
(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C110")



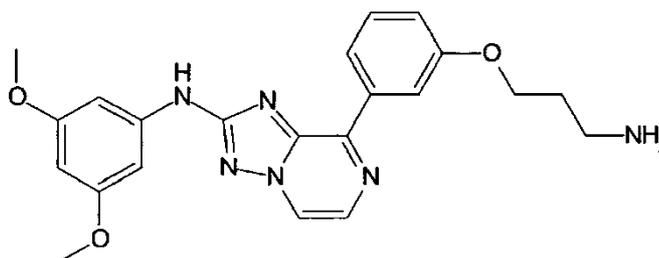
10 (3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C111")



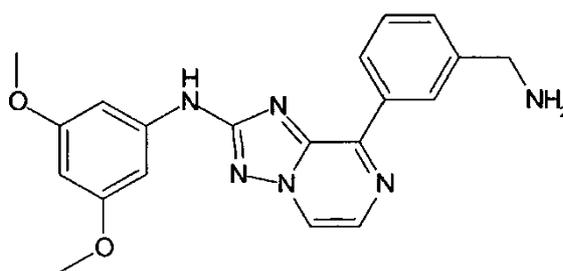
(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C112")



[8-[3-(3-Amino-propoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("C113")

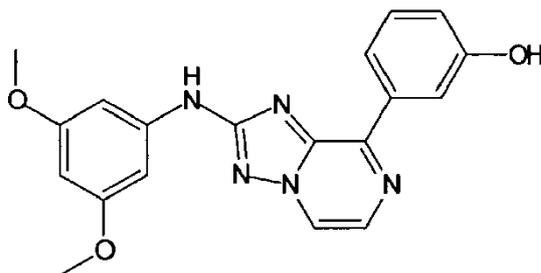


[8-(3-Aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("C114")

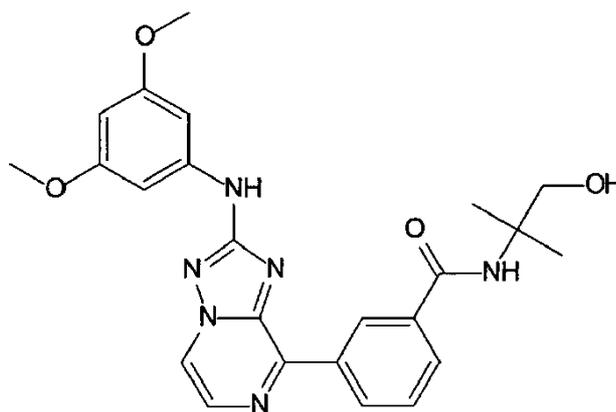


Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 1. Pureza mediante HPLC (método A): 95%, Tr 3,23 min, CLEM: (método A) 377,0 (M+H), Tr. 3,14 min, 95%; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,03 (s, 1H), 8,93 (d, J = 4,20 Hz, 1H), 8,77 (td, J = 6,99, 1,92 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,04 (d, J = 2,20 Hz, 2H), 6,13 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 5,47 (s.a., 2H), 3,98 (s, 2H), 3,76 (s, 6H)

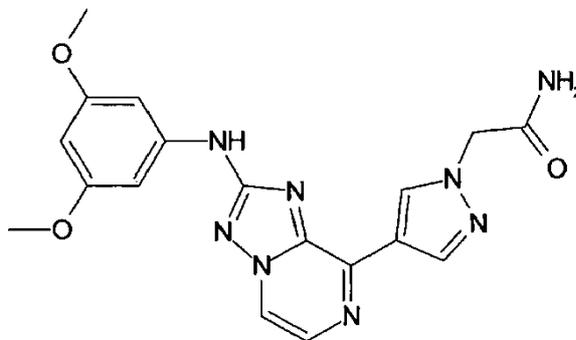
3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol ("C115")



3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida ("C116")

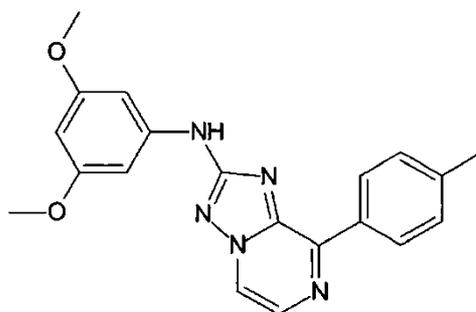


2-[4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirazol-1-il]-acetamida ("C117")

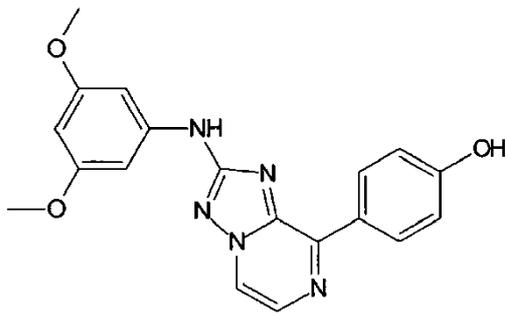


5

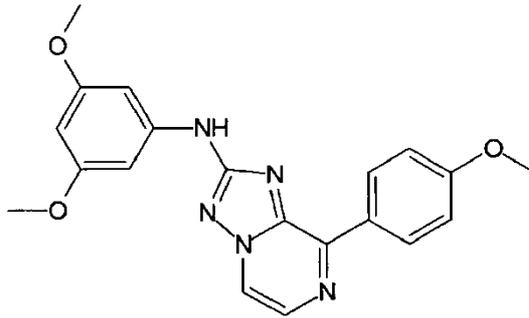
(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-p-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C118")



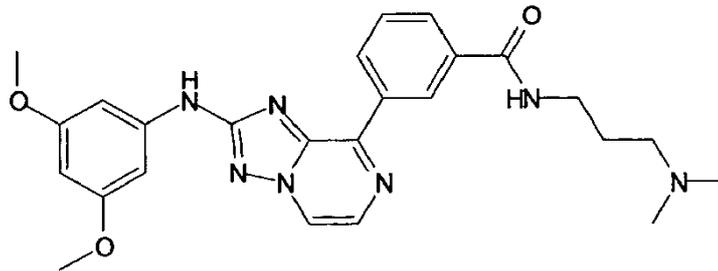
4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol ("C119")



(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C120")

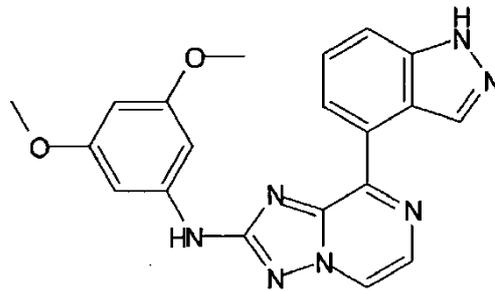


3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida ("C121")

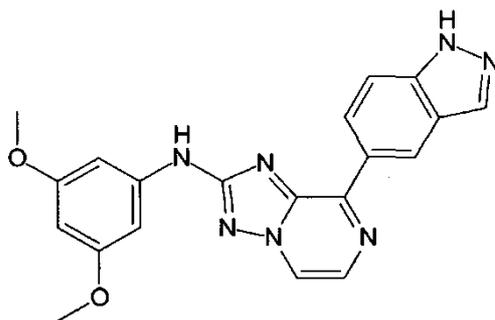


5

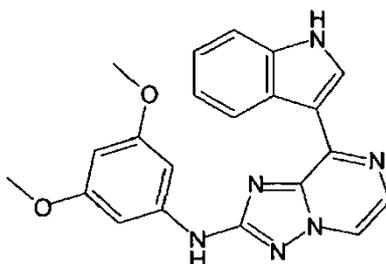
(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1H-indazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C122")



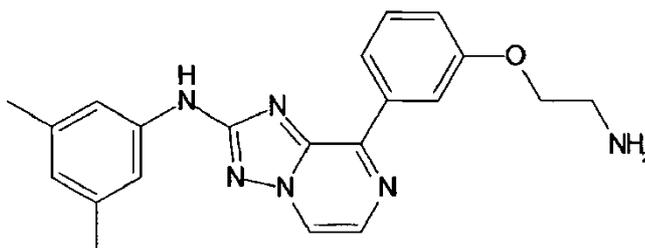
(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C123")



(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1H-indol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C124")

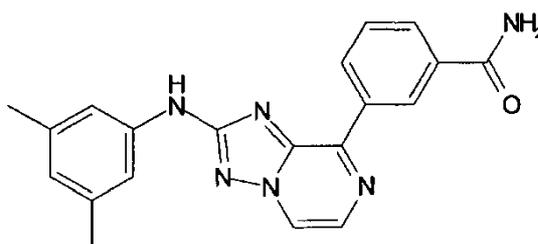


[8-[3-(2-Amino-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetil-fenil)-amina ("C125")

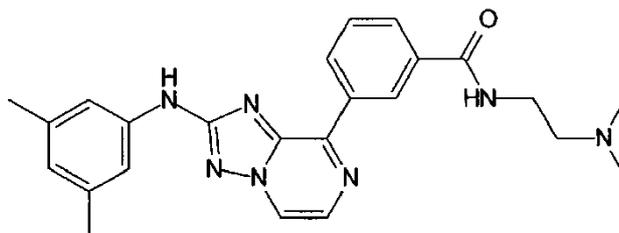


5

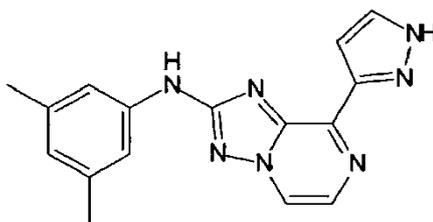
3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C126")



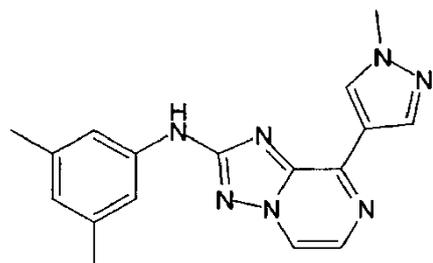
N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(3,5-dimetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C127")



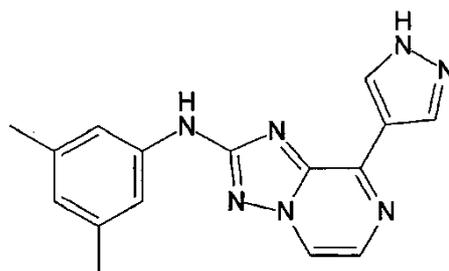
10 (3,5-Dimetil-fenil)-[8-(1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C128")



(3,5-Dimetil-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C129")

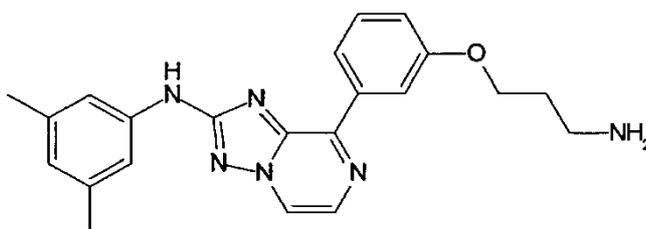


(3,5-Dimetil-fenil)-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C130")

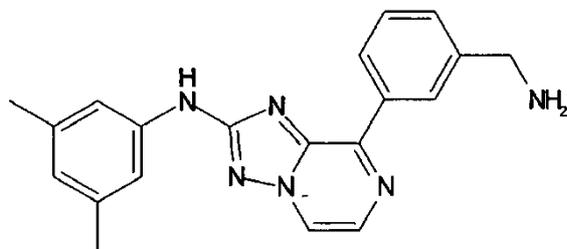


5

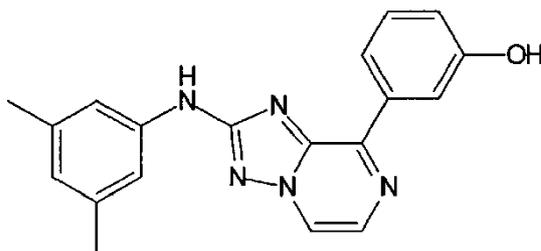
[8-(3-(3-Amino-propoxi)-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetil-fenil)-amina ("C131")



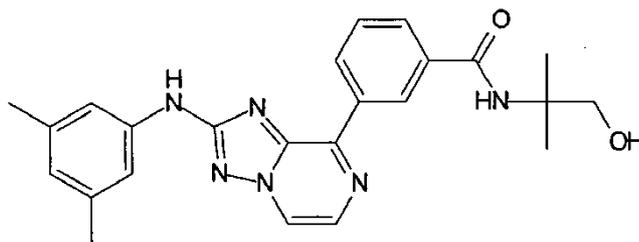
[8-(3-Aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetil-fenil)-amina ("C132")



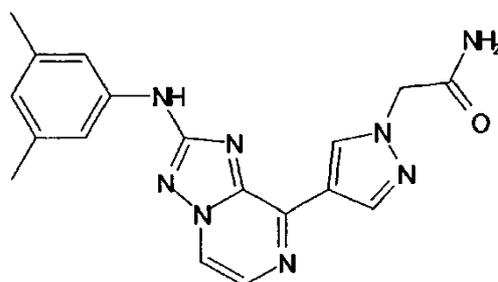
10 3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol ("C133")



3-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida ("C134")

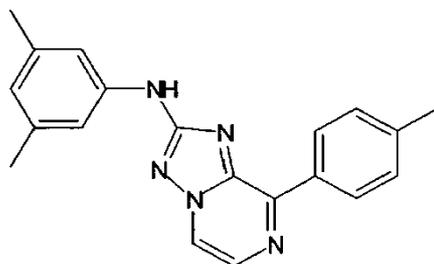


2-{4-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirazol-1-il}-acetamida ("C135")

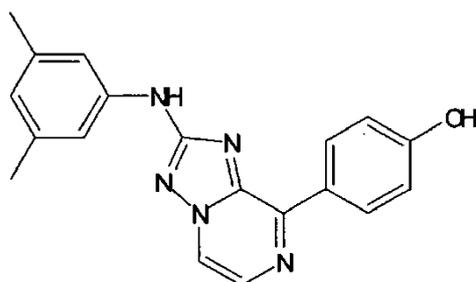


5

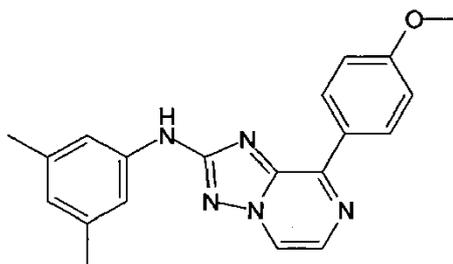
(3,5-Dimetil-fenil)-(8-p-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C136")



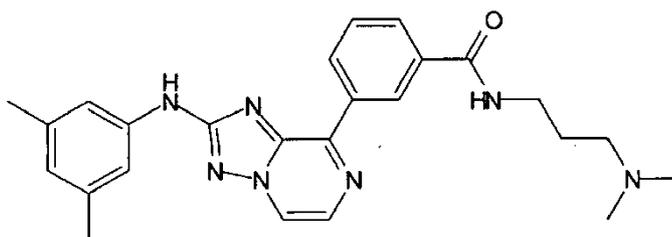
4-[2-(3,5-Dimetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol ("C137")



10 (3,5-Dimetil-fenil)-[8-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C138")

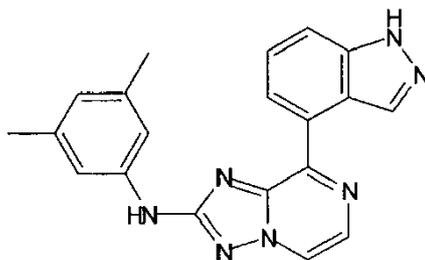


N-(3-Dimetilamino-propil)-3-[2-(3,5-dimetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C139")

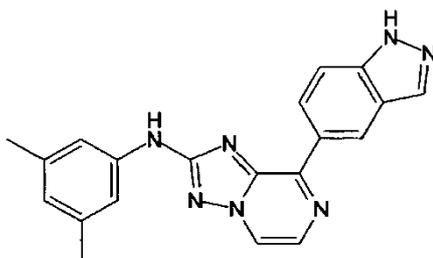


(3,5-Dimetil-fenil)-[8-(1H-indazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C140")

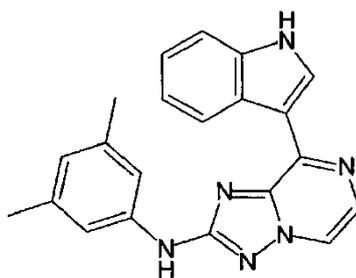
5



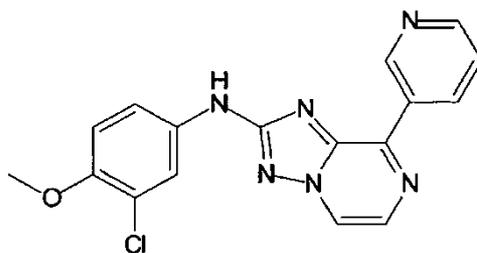
(3,5-Dimetil-fenil)-[8-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C141")



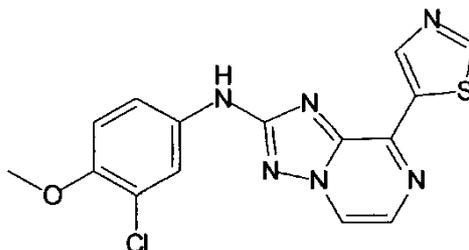
(3,5-Dimetil-fenil)-[8-(1H-indol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C142")



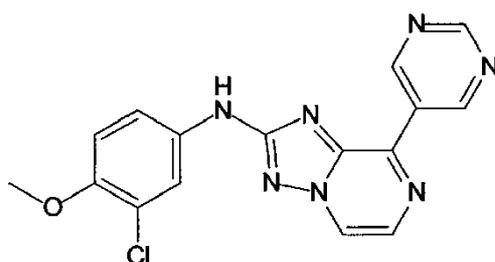
10 (3-Cloro-4-metoxi-fenil)-[8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C143")



(3-Chloro-4-metoxi-fenil)-(8-tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C144")

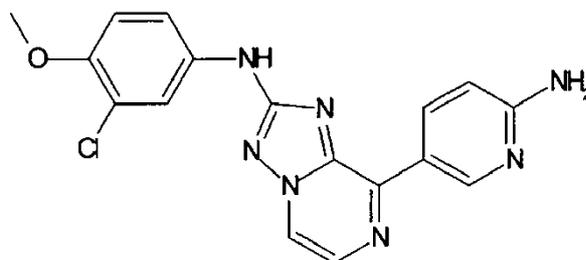


(3-Chloro-4-metoxi-fenil)-(8-pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C145")

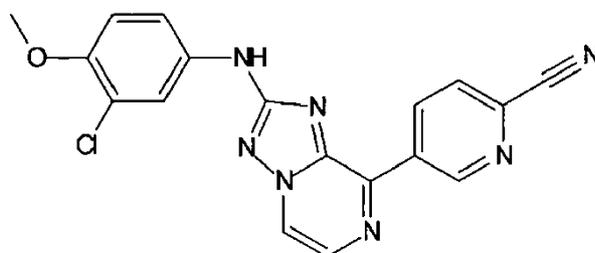


5

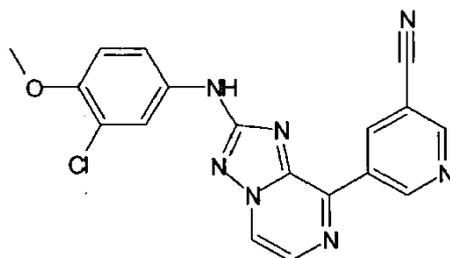
[8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3-cloro-4-metoxifenil)-amina ("C146")



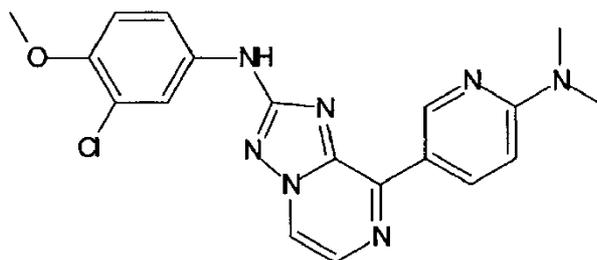
5-[2-(3-Chloro-4-metoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C147")



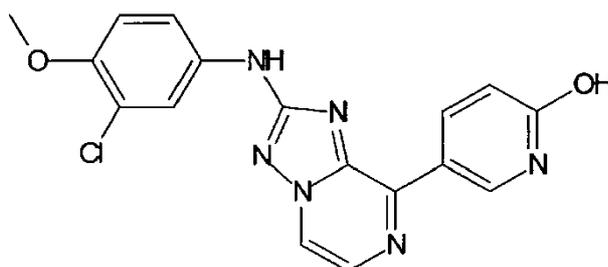
10 5-[2-(3-Chloro-4-metoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C148")



(3-Chloro-4-metoxi-fenil)-[8-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C149")

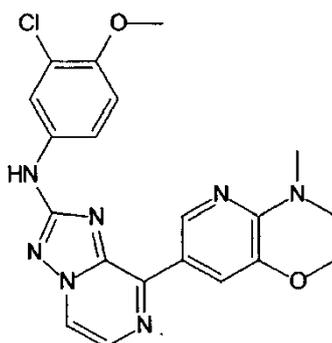


5-[2-(3-Chloro-4-metoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C150")

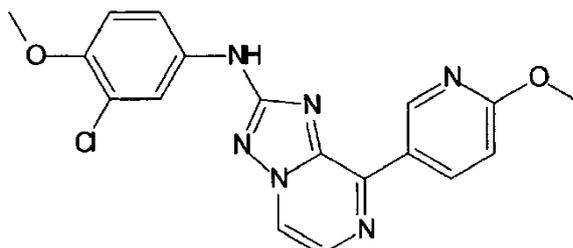


5

(3-Chloro-4-metoxi-fenil)-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C151")

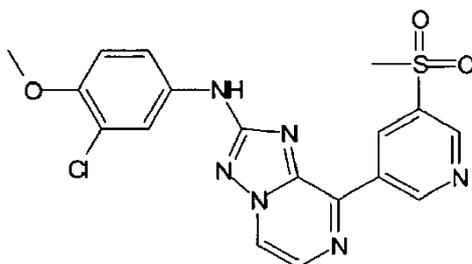


(3-Chloro-4-metoxi-fenil)-[8-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C152")

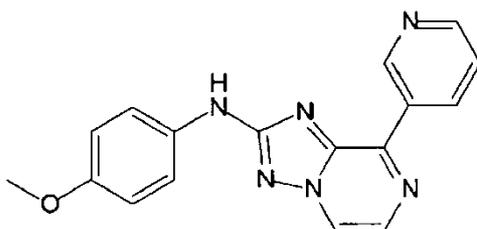


10

(3-Chloro-4-metoxi-fenil)-[8-(5-metanosulfonyl-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C153")

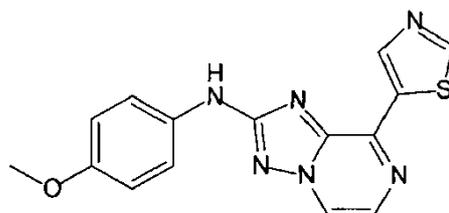


(4-Metoxi-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C154")

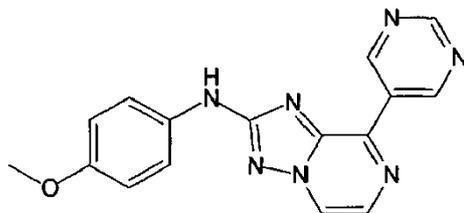


(4-Metoxi-fenil)-(8-tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C155")

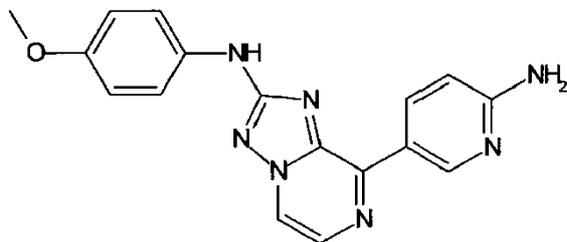
5



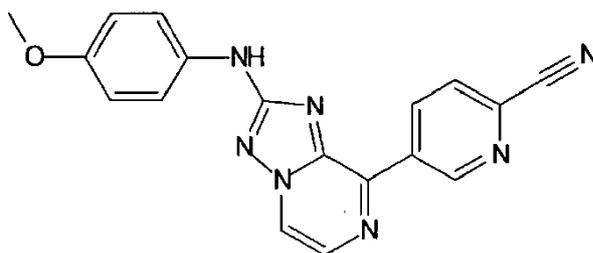
(4-Metoxi-fenil)-(8-pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C156")



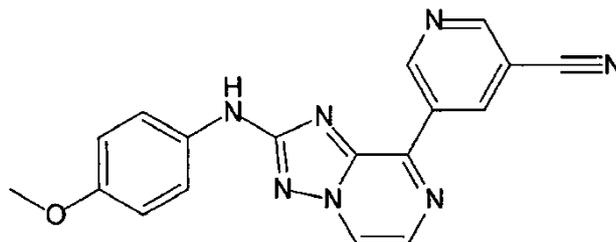
[8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-metoxi-fenil)-amina ("C157")



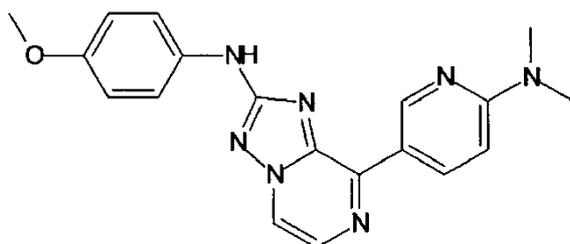
10 5-[2-(4-Metoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C158")



5-[2-(4-Metoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C159")

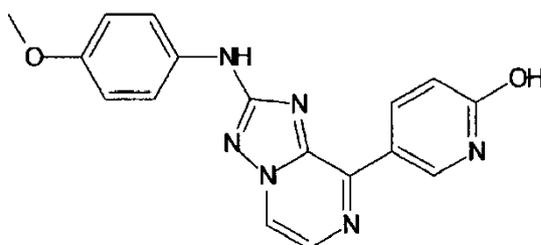


[8-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-metoxi-fenil)-amina ("C160")

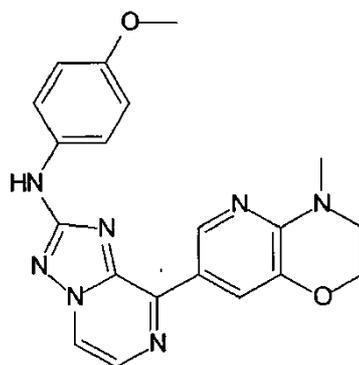


5

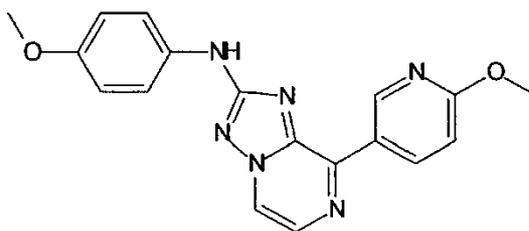
5-[2-(4-Metoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C161")



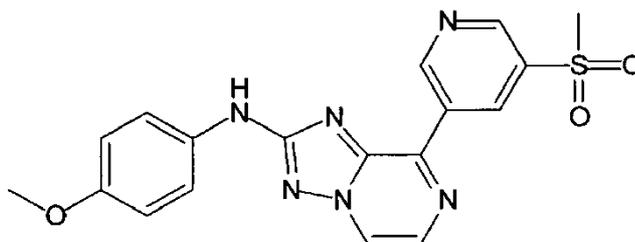
(4-Metoxi-fenil)-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C162")



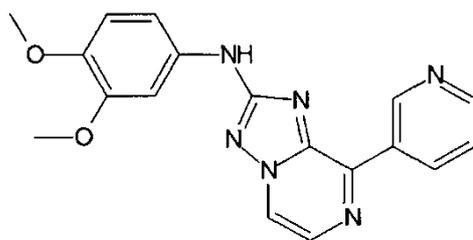
10 (4-Metoxi-fenil)-[8-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C163")



[8-(5-Metanosulfonyl-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-metoxi-fenil)-amina ("C164")

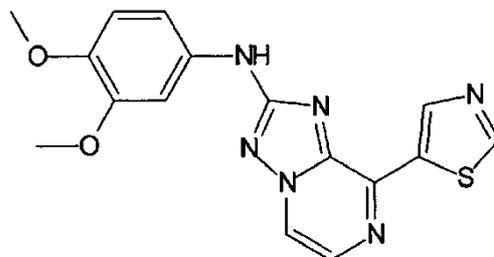


(3,4-Dimetoxi-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C165")

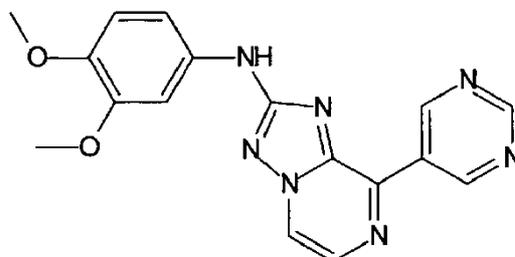


5

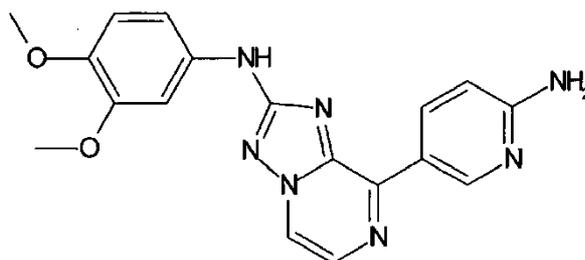
(3,4-Dimetoxi-fenil)-(8-tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C166")



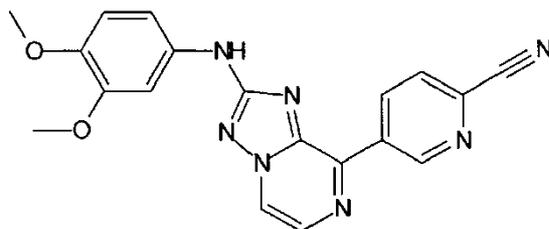
(3,4-Dimetoxi-fenil)-(8-pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C167")



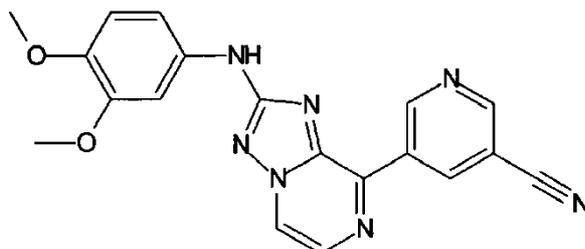
10 [8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina ("C168")



5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C169")

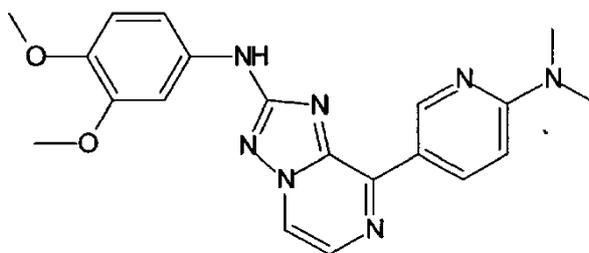


5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C170")

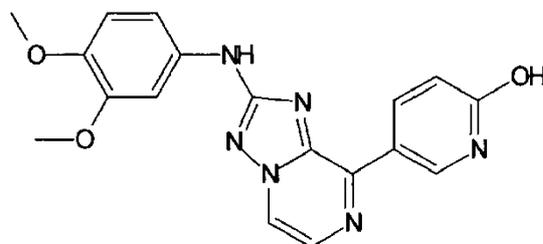


5

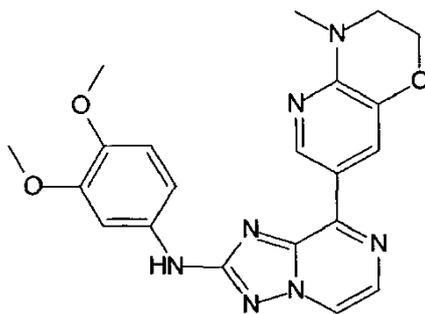
(3,4-Dimetoxi-fenil)-[8-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C171")



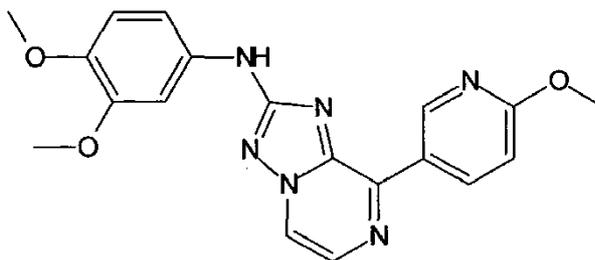
5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C172")



10 (3,4-Dimetoxi-fenil)-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C173")

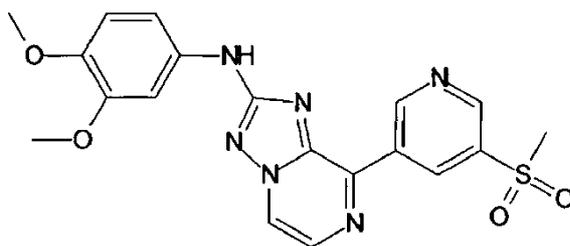


(3,4-Dimetoxi-fenil)-[8-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C174")

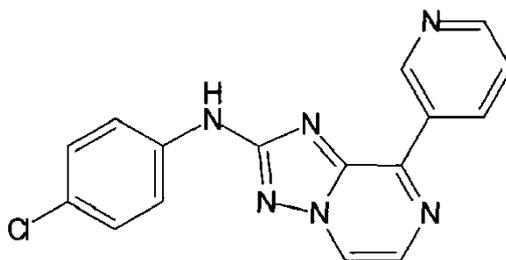


(3,4-Dimetoxi-fenil)-[8-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C175")

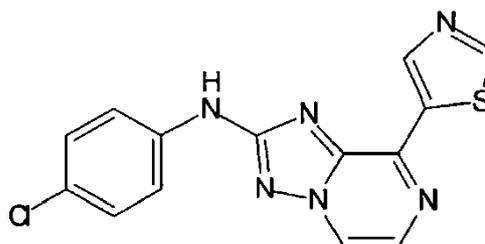
5



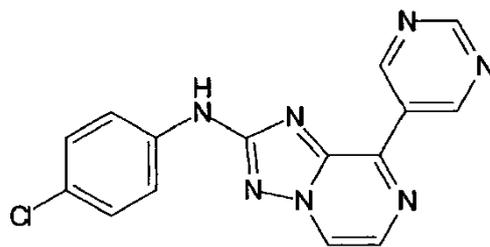
(4-Cloro-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C176")



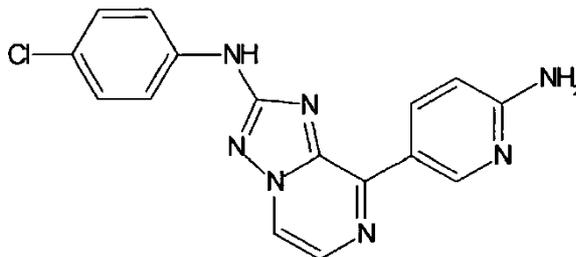
(4-Cloro-fenil)-(8-tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C177")



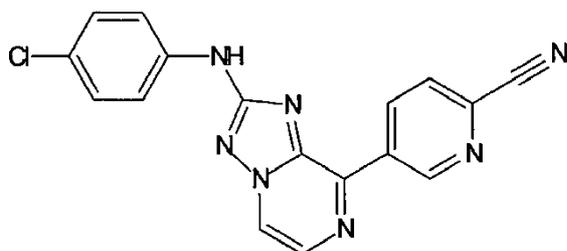
10 (4-Cloro-fenil)-(8-pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C178")



[8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina ("C179")

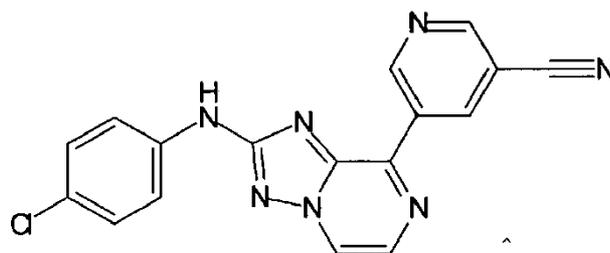


5-[2-(4-Cloro-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C180")

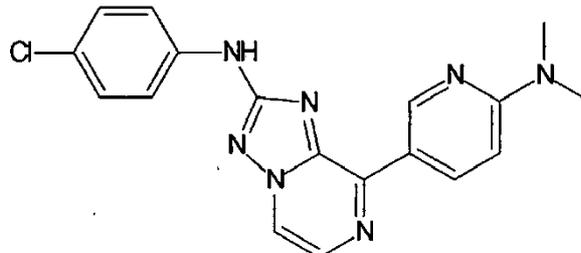


5

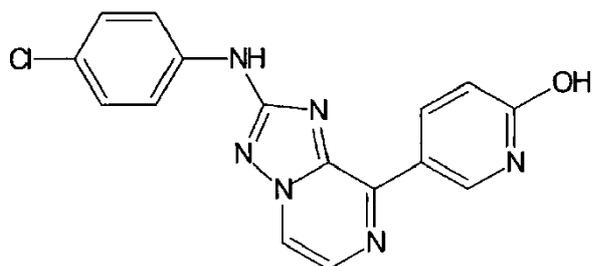
5-[2-(4-Cloro-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C181")



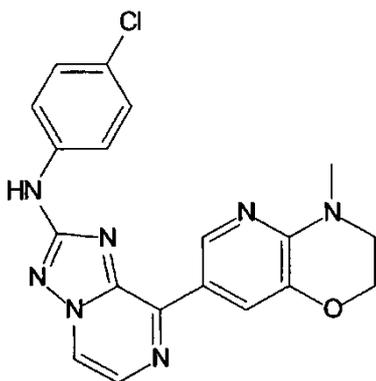
(4-Cloro-fenil)-[8-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C182")



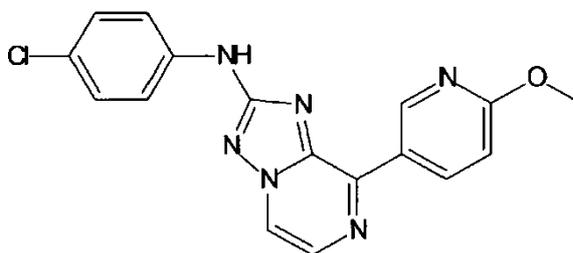
10 5-[2-(4-Cloro-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C183")



(4-Cloro-fenil)-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C184")

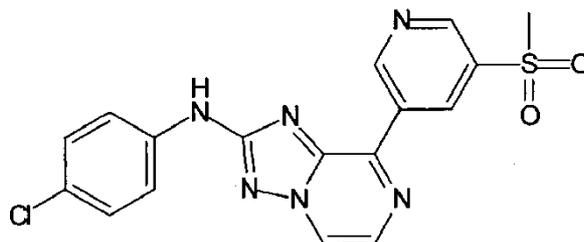


(4-Cloro-fenil)-[8-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C185")

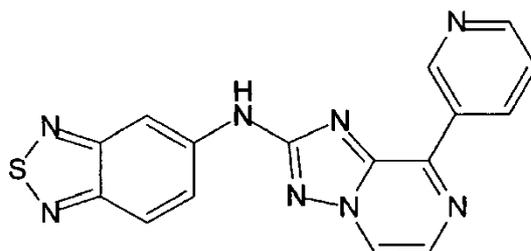


5

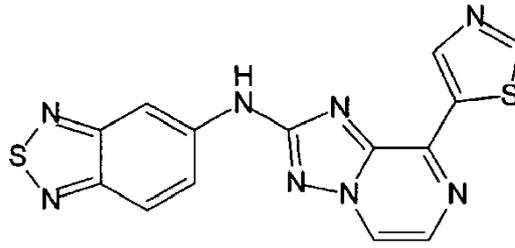
(4-Cloro-fenil)-[8-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C186")



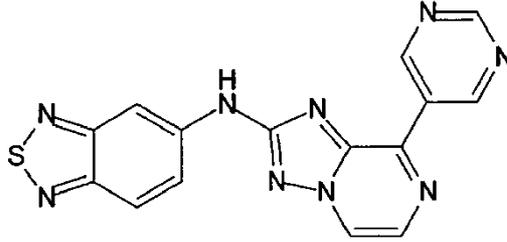
Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C187")



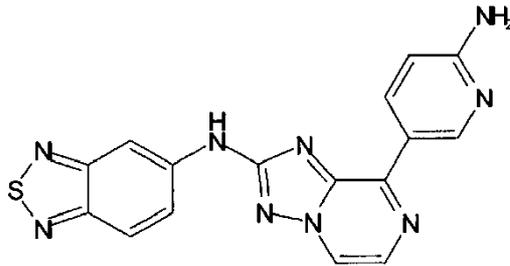
10 Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-(8-tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C188")



Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-(8-pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C189")

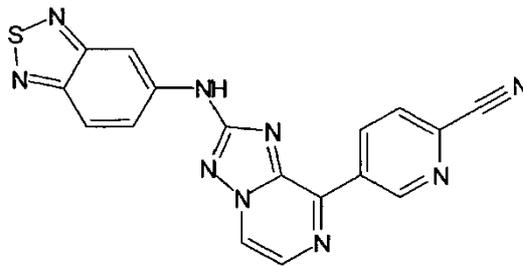


[8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-amina ("C190")

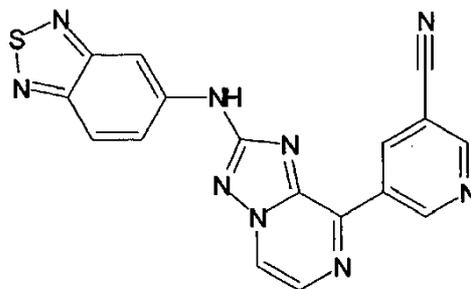


5

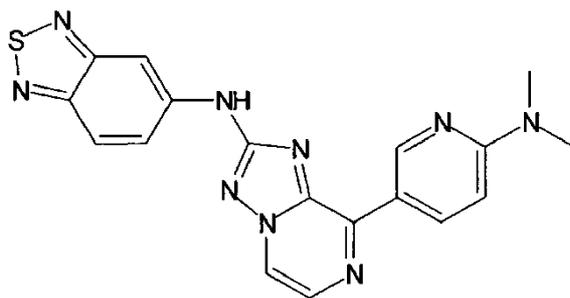
5-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C191")



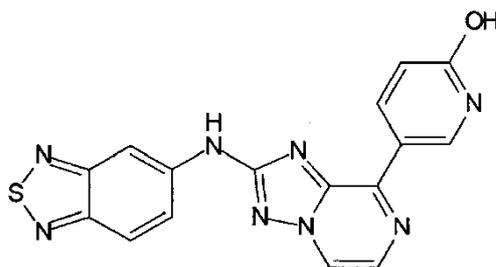
5-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C192")



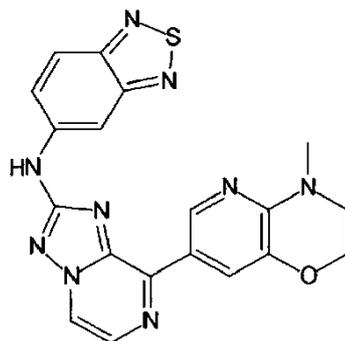
10 Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-[8-(6-dimetil-amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C193")



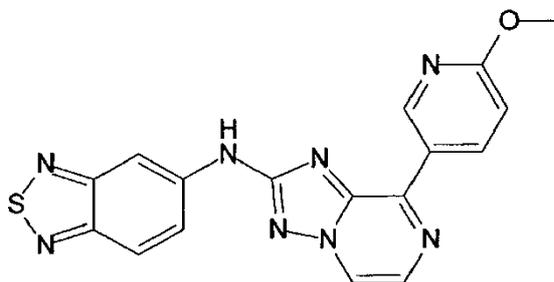
5-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C194")



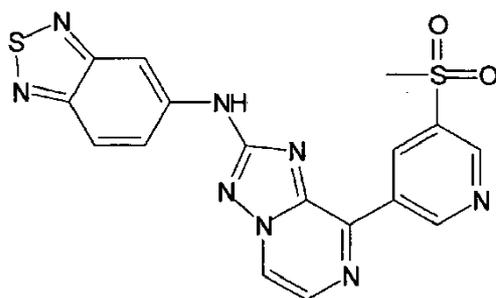
5 Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C195")



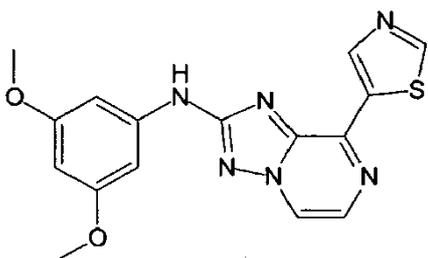
Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-[8-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C196")



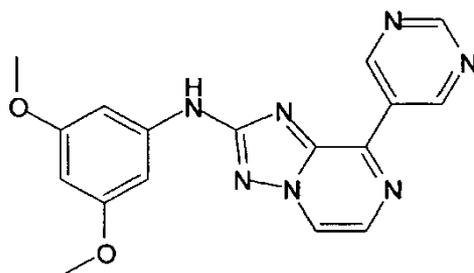
Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-[8-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C197")



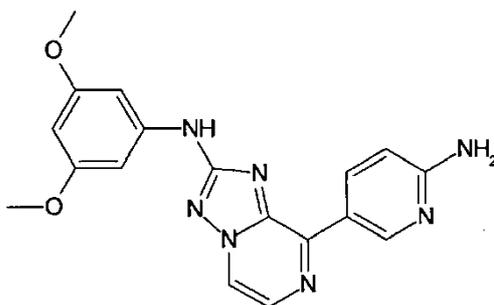
(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C198")



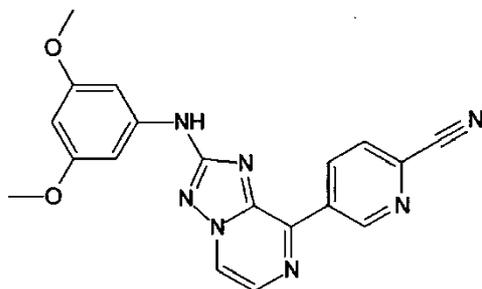
(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C199")



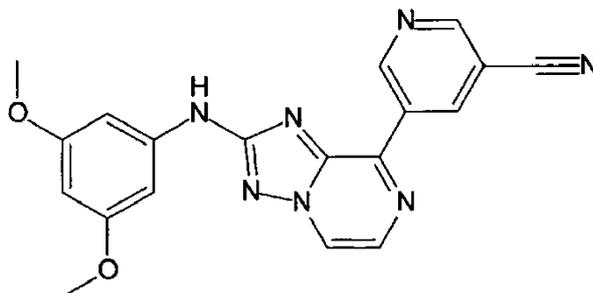
[8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("C200")



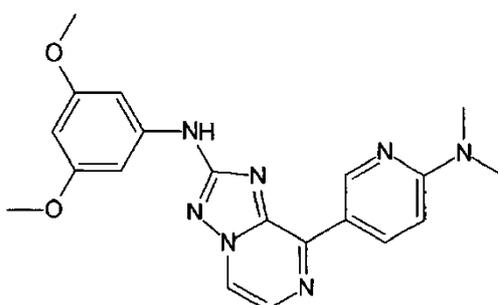
5-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C201")



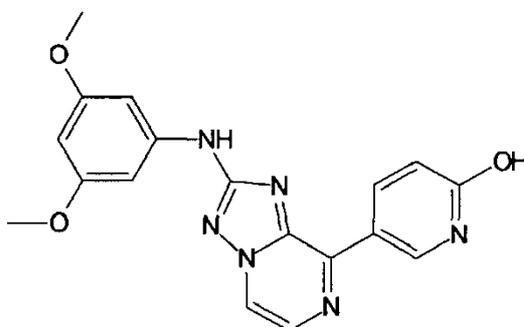
5-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C202")



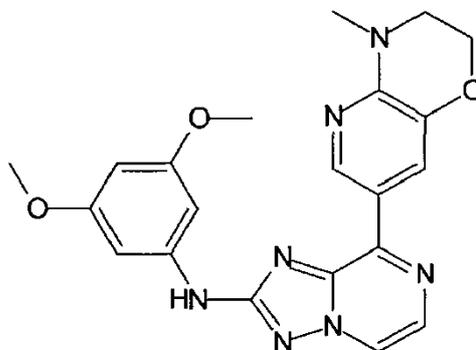
(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C203")



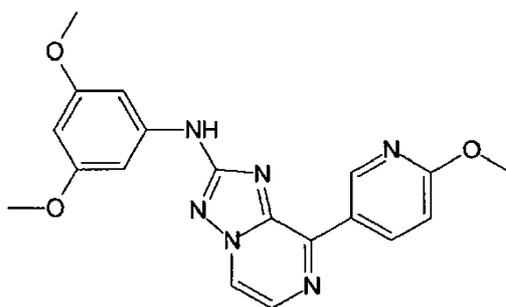
5 5-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C204")



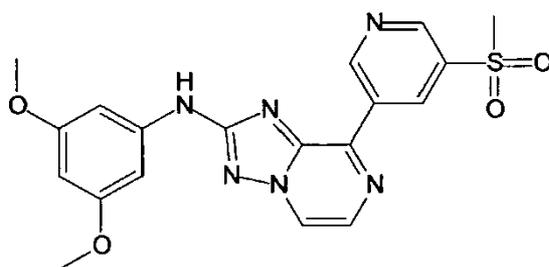
(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C205")



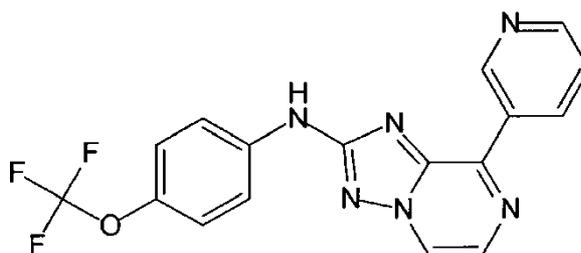
10 (3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C206")



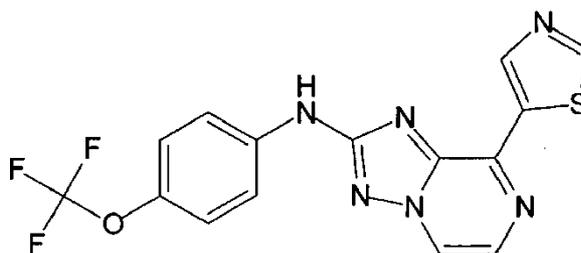
(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C207")



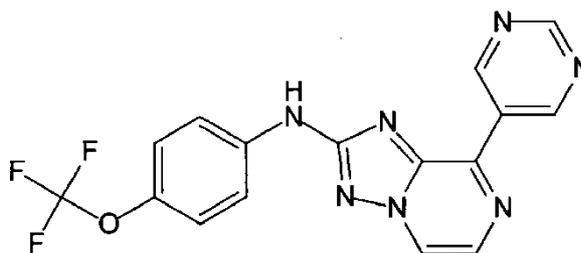
(8-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina ("C208")



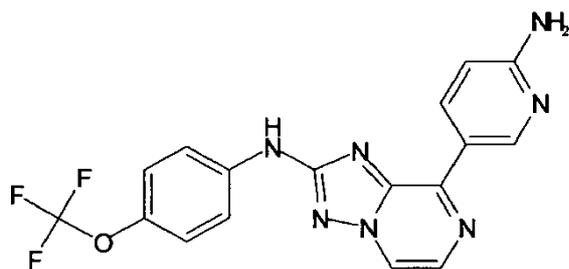
(8-Tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina ("C209")



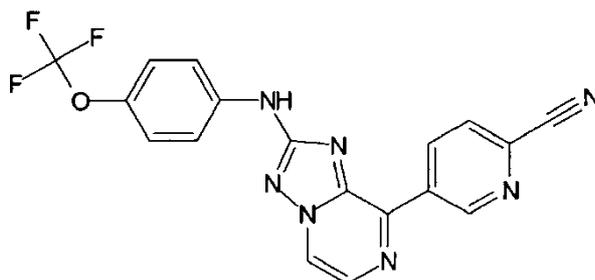
(8-Pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina ("C210")



10 [8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-trifluorometoxifenil)-amina ("C211")

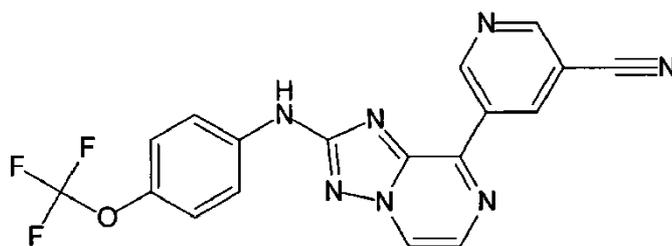


5-[2-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C212")

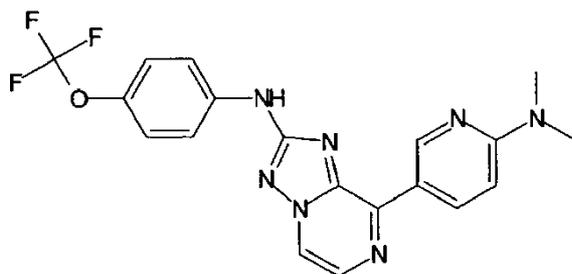


5-[2-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C213")

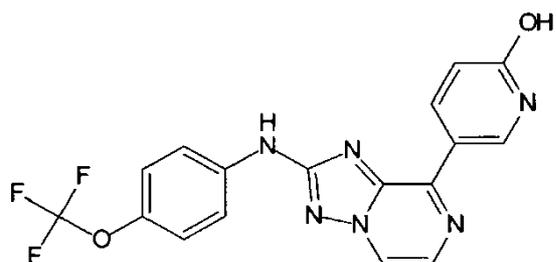
5



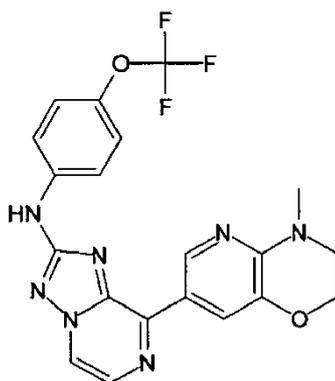
[8-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina ("C214")



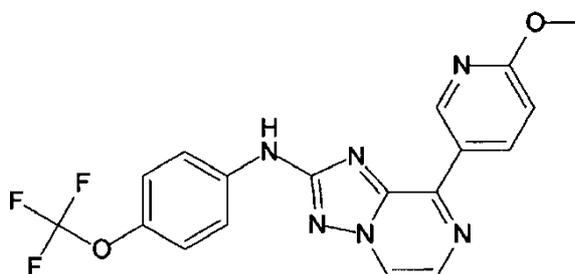
5-[2-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C215")



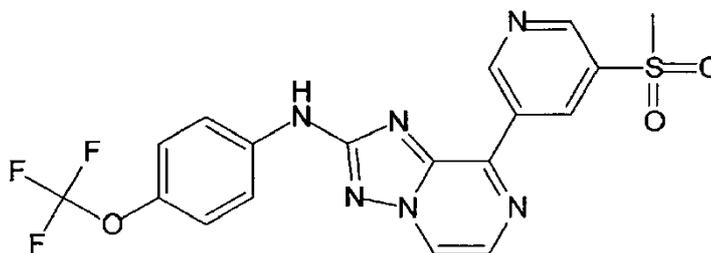
10 [8-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina ("C216")



[8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina ("C217")

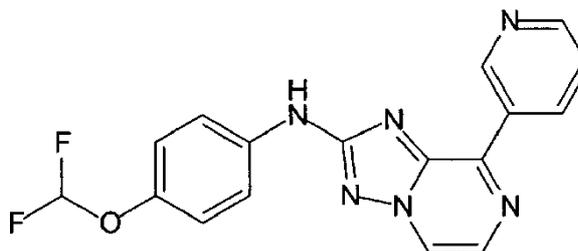


[8-(5-Metanosulfonil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina ("C218")

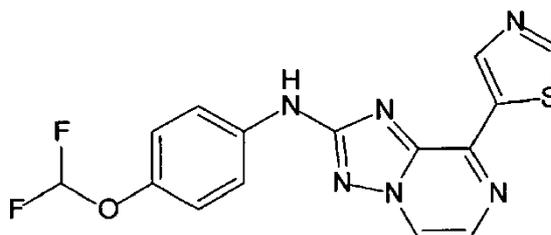


5

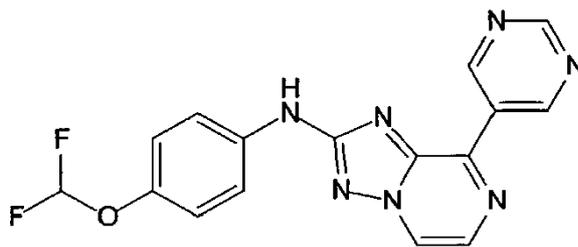
(4-Difluorometoxi-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C219")



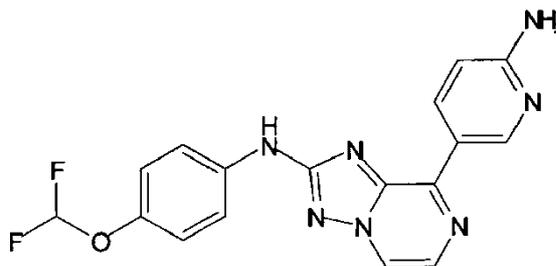
(4-Difluorometoxi-fenil)-(8-tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C220")



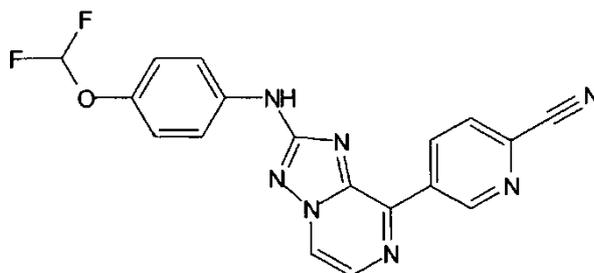
10 (4-Difluorometoxi-fenil)-(8-pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C221 ")



[8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-difluorometoxi-fenil)-amina ("C222")

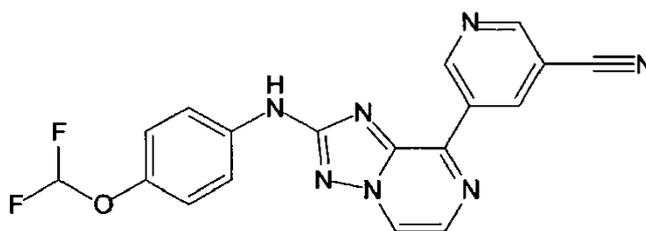


5-[2-(4-Difluorometoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C223")

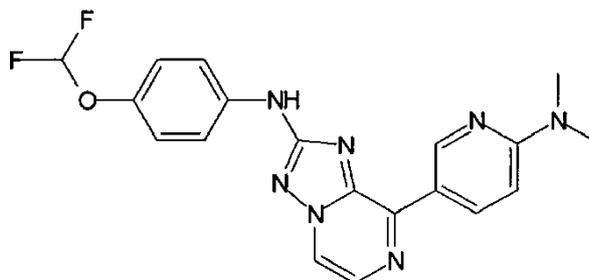


5

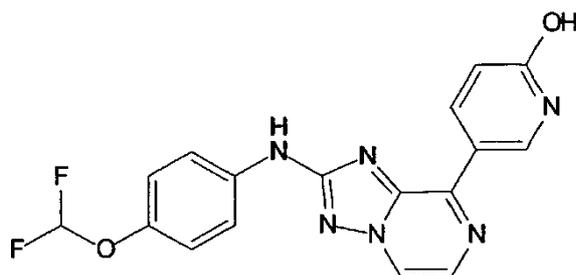
5-[2-(4-Difluorometoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C224")



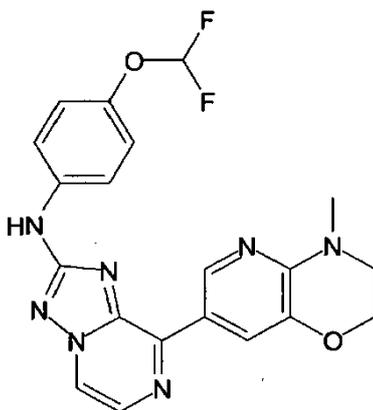
(4-Difluorometoxi-fenil)-[8-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C225")



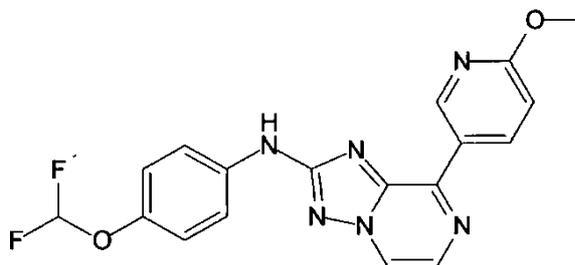
10 5-[2-(4-Difluorometoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C226")



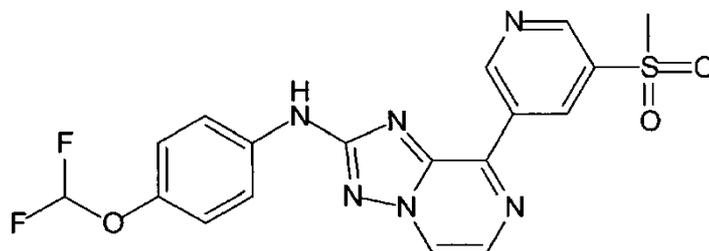
(4-Difluorometoxi-fenil)-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C227")



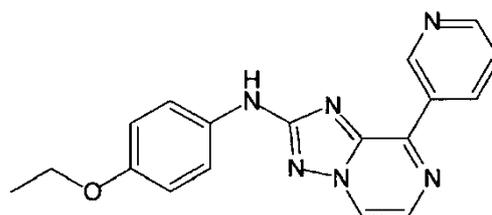
5 (4-Difluorometoxi-fenil)-[8-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C228")



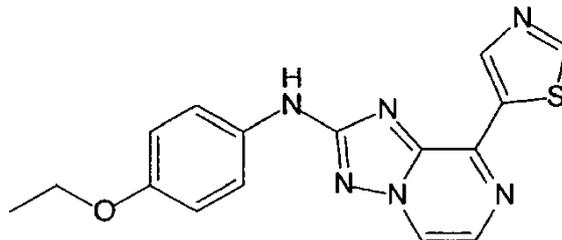
(4-Difluorometoxi-fenil)-[8-(5-metanosulfonyl-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C229")



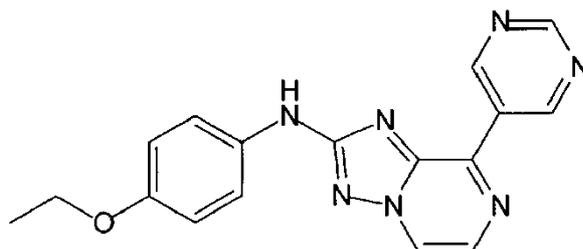
(4-Etoxi-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C230")



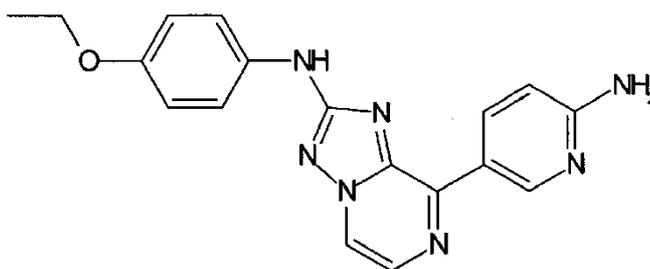
(4-Etoxi-fenil)-(8-tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C231")



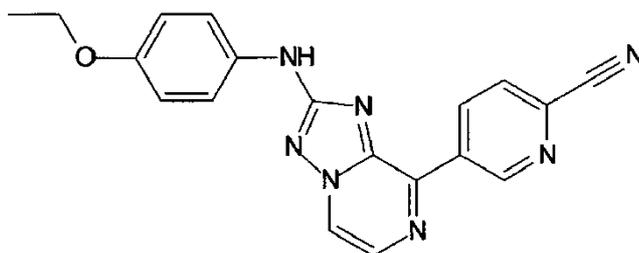
(4-Etoxi-fenil)-(8-pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C232")



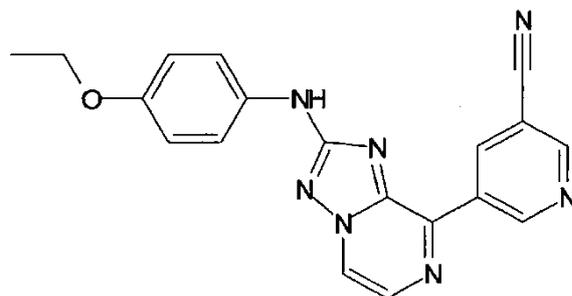
5 [8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-etoxi-fenil)-amina ("C233")



5-[2-(4-Etoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C234")

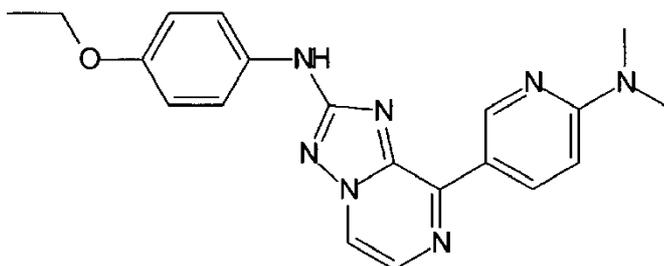


5-[2-(4-Etoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C235")

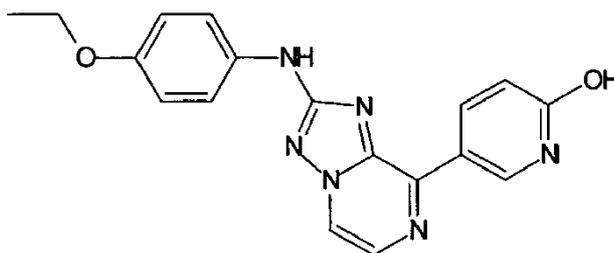


10

[8-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-etoxi-fenil)-amina ("C236")

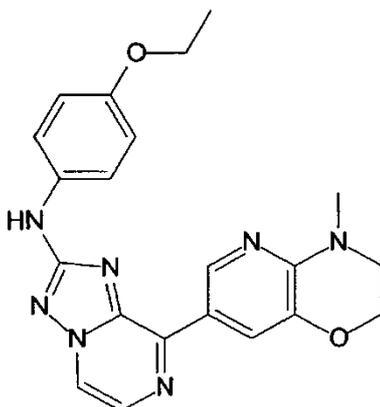


5-[2-(4-Etoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C237")

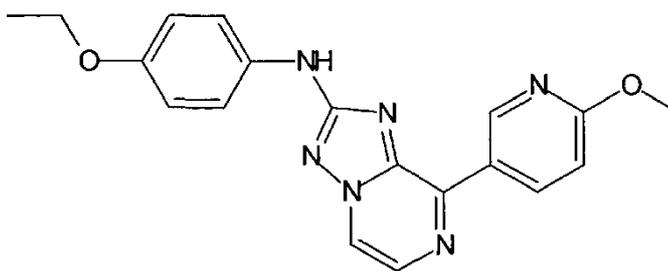


(4-Etoxi-fenil)-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C238")

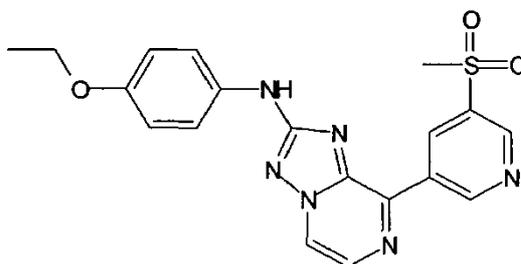
5



(4-Etoxi-fenil)-[8-(6-metoksi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C239")



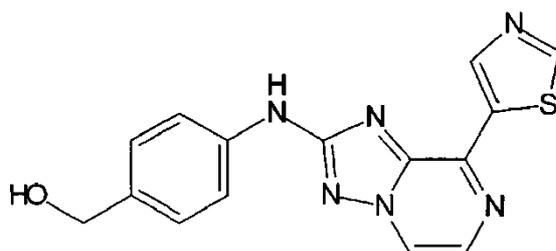
(4-Etoxi-fenil)-[8-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C240")



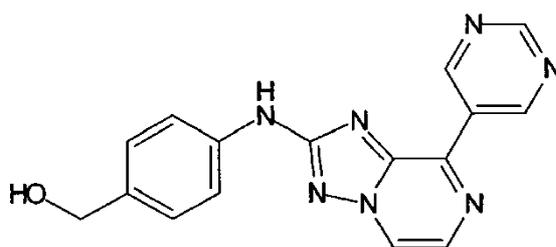
[4-(8-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-fenil]-metanol ("C241")



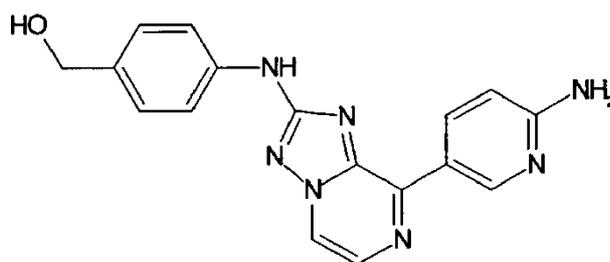
[4-(8-Tiazol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-fenil]-metanol ("C242")



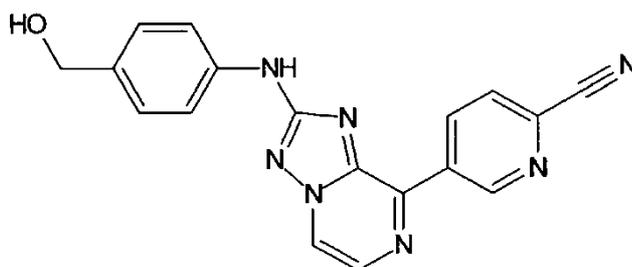
5 [4-(8-Pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-fenil]-metanol ("C243")



{4-[8-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-metanol ("C244")

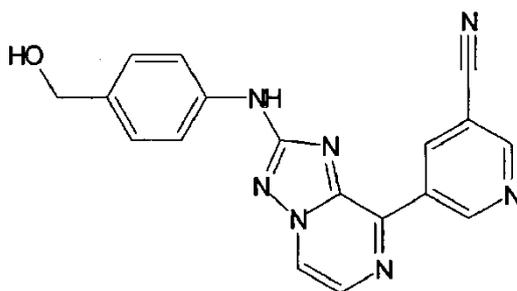


5-[2-(4-Hidroximetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo ("C245")

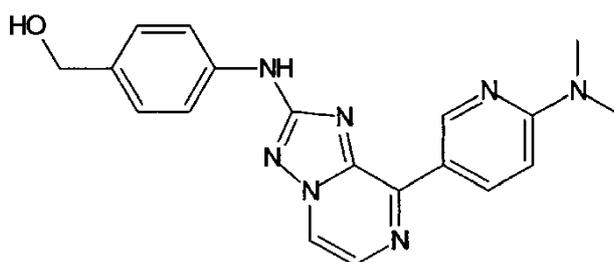


10

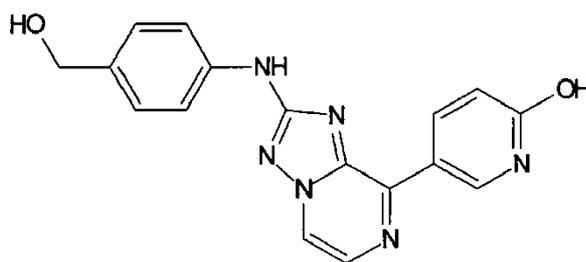
5-[2-(4-Hidroximetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-nicotinonitrilo ("C246")



{4-[8-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-metanol ("C247")

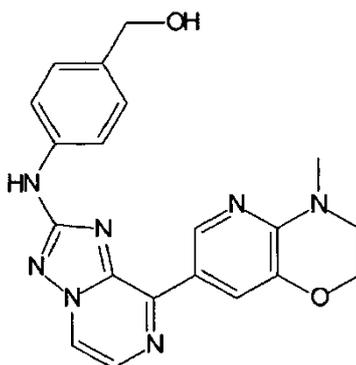


5-[2-(4-Hidroximetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piridin-2-ol ("C248")

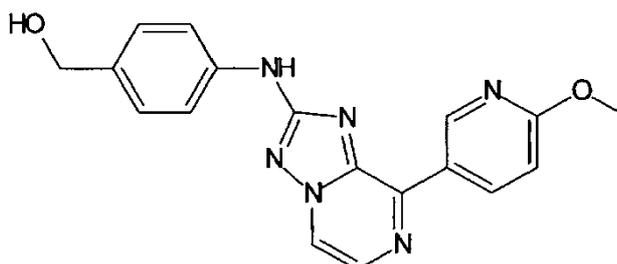


5

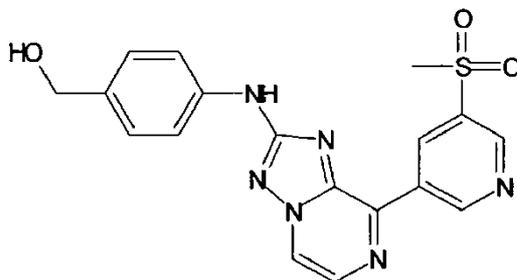
{4-[8-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-metanol ("C249")



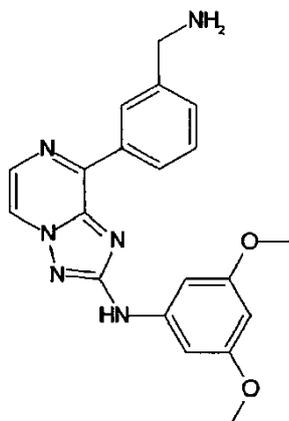
{4-[8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-metanol ("C250")



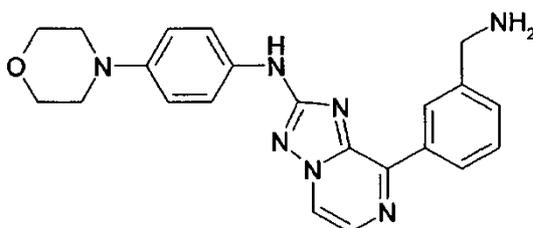
{4-[8-(5-Metanosulfonil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil]-metanol ("C251")



[8-(3-Aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("C252")

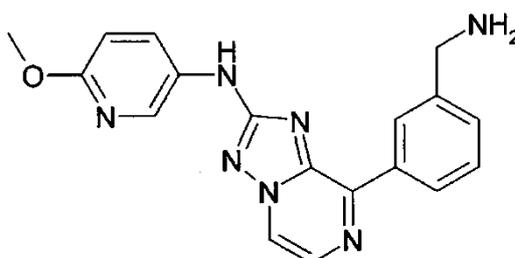


5 [8-(3-Aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("C253")



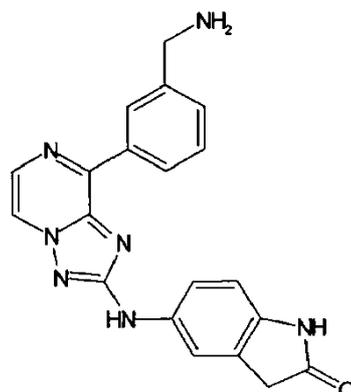
10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (Método A): 96%, Tr 2,13 min, (máx.), 93,80% (254 nm); CLEM: (método A) 402,0 (M+H), Tr. 2,02 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,77 (s, 1H), 8,87 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,67-8,63 (m, 2H), 7,69 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,69 (d, J = 4,72 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,73 (t, J = 4,00 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 4,00 Hz, 4H).

[8-(3-Aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina ("C254")

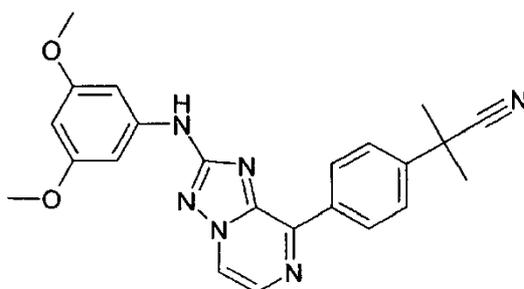


15 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98% Tr 2,34 min; CLEM: (método A) 348,0 (M+H), Tr. 2,26 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,99 (s, 1H), 8,93 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,85-8,80 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 3H), 8,06 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 1H), 7,66-7,65 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

5-[8-(3-Aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C255")

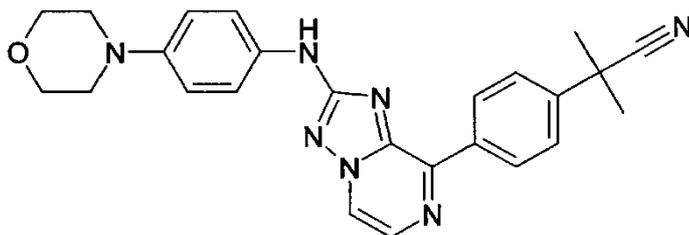


2-{4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("C256")



- 5 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 96% Tr 5,10 min; CLEM: (método A) 415,3 (M+H), Tr. 4,87 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,04 (s, 1H), 8,92 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 2,00 Hz, 2H), 6,13 (t, J = 2,00 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 1,75 (s, 6H).

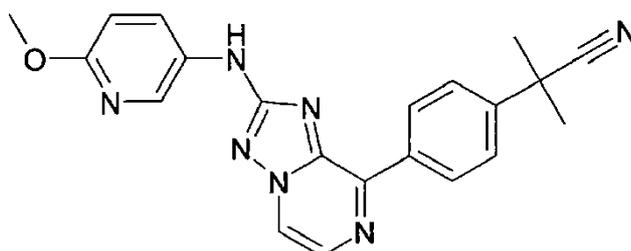
2-Metil-2-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-propionitrilo ("C257")



10

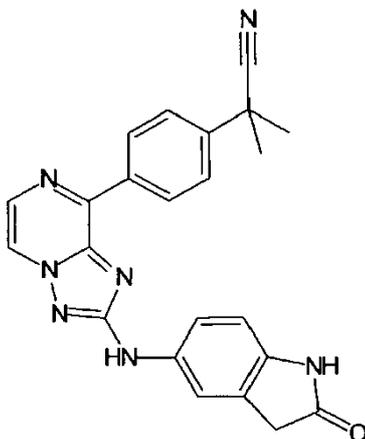
Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 99%, Tr 3,69 min, CLEM: (método A) 440,0 (M+H), Tr. 3,67 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,78 (s, 1H), 8,88 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,00 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,00 Hz, 4H), 1,75 (s, 6H).

15 2-{4-[2-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("C258")

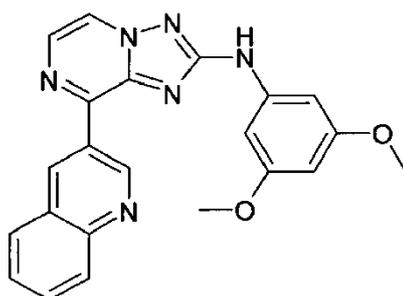


Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 4,06 min; CLEM: (método A) 386,0 (M+H), Tr. 4,06 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,97 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 8,54 (d, $J = 2,80$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 10,00, 4,00$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).

- 5 2-Metil-2-(4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil)-propionitrilo ("C259")

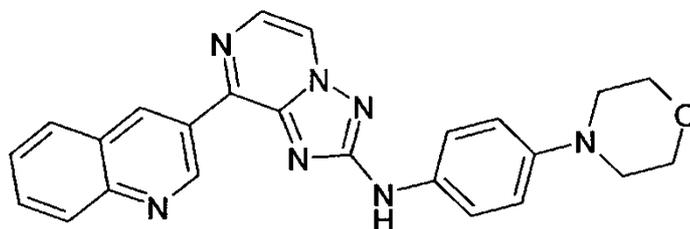


(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C260")



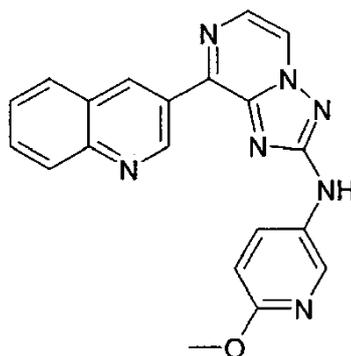
- 10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 3,74 min; CLEM: (método A) 399,2 (M+H), Tr. 3,71 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,10 (s, 1H), 10,04 (d, $J = 3,20$ Hz, 1H), 9,63 (d, $J = 3,20$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,14-8,12 (m, 2H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 4,00$ Hz, 2H), 6,15 (t, $J = 2,00$ Hz, 1H), 3,76 (s, 6H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C261")



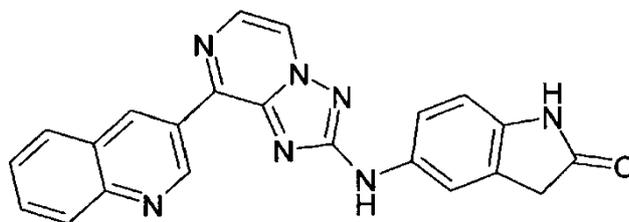
- 15 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 100%, Tr 2,54 min, CLEM: (método A) 424,3 (M+H), Tr. 2,43 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,04 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,64 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,12 (t, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H), 3,04 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H).

- 20 (6-Metoxi-piridin-3-il)-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C262")



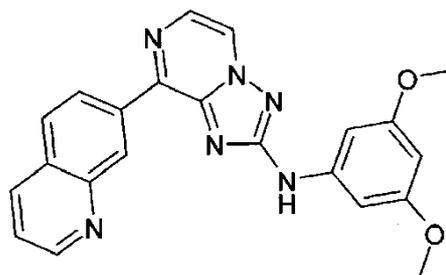
5 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 100%, Tr 2,78 min, CLEM: (método A) 370,0 (M+H), Tr. 2,68 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,04 (d, *J* = 2,00 Hz, 2H), 9,61 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 3,60 Hz, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,14-8,05 (m, 3H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 12,00 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

5-(8-Quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C263")



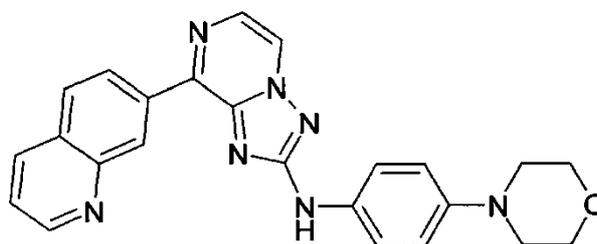
10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 95%, Tr 2,61 min; CLEM: (método A) 394,0 (M+H), Tr. 2,55 min, 93,71% (máx.), 95,02% (254 nm); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,25 (s, 1H), 10,02 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,12 (t, *J* = 4,00 Hz, 2H), 7,87 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-quinolin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C264")



15 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 3,44 min, CLEM: (método A) 399,2 (M+H), Tr. 3,45 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 9,69 (t, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,00-8,97 (m, 2H), 8,77 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,00, 4,00 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,00 Hz, 2H), 6,13 (t, *J* = 4,00 Hz, 1H), 3,79 (s, 6H).

(4-Morfolin-4-il-fenil)-(8-quinolin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C265")

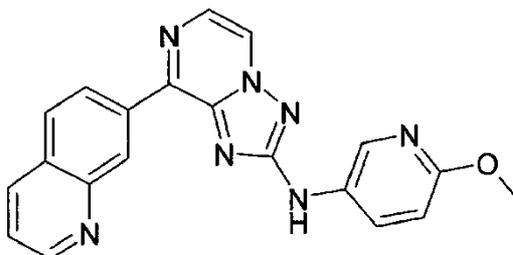


20

Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 99%, Tr 2,34 min; CLEM: (método A) 424,0 (M+H), Tr. 2,34 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,92 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,00 (dd, $J = 4,20, 3,60$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H), 3,03 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H).

5

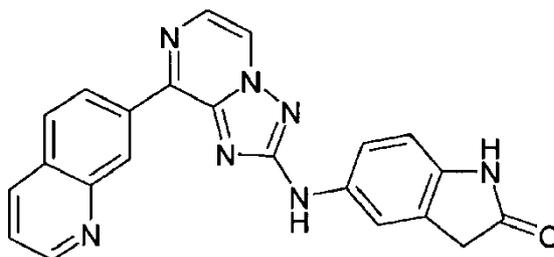
(6-Metoxi-piridin-3-il)-(8-quinolin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C266")



Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 2,63 min, CLEM: (método A) 370,0 (M+H), Tr. 2,61 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,10 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,00 (dd, $J = 4,00, 4,00$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 11,60, 4,00$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

10

5-(8-Quinolin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C267")

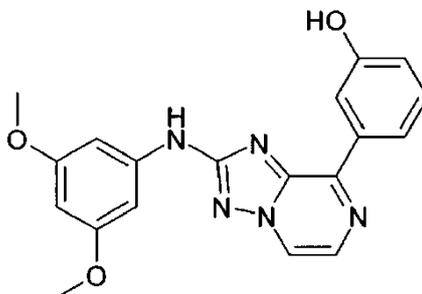


15

Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 2,47 min, CLEM: (método A) 394,0 (M+H), Tr. 2,33 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,25 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,01 (dd, $J = 4,18, 1,72$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 4,24$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 8,68, 1,72$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 4,20$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,68$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,38, 2,16$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 3,52 (s, 2H).

20

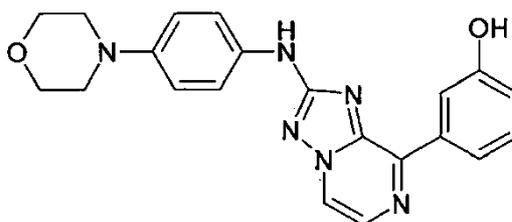
3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol ("C268")



Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 99%, Tr 4,13 min; CLEM: (método A) 364,0 (M+H), Tr. 4,03 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,01 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 8,10-8,09 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 4,00$ Hz, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,11 (t, $J = 4,00$ Hz, 1H), 3,75 (s, 6H).

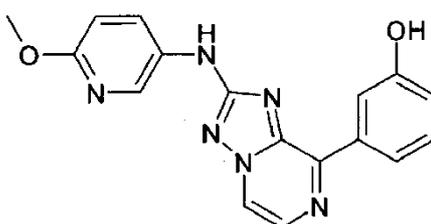
25

3-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol ("C269")



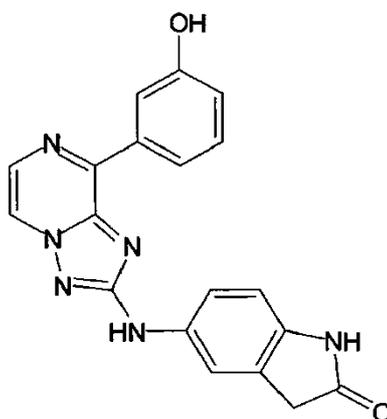
5 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 94%, Tr 2,68 min, CLEM: (método A) 389,0 (M+H), Tr. 2,66 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,75 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,08 (t, $J = 2,80$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 3H), 3,73 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H), 3,02 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H).

3-[2-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol ("C270")

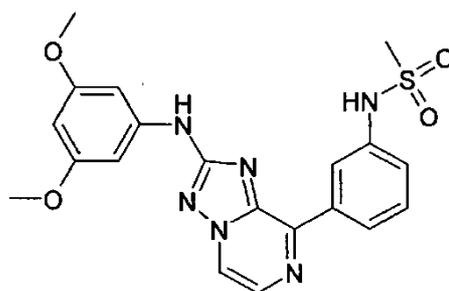


10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 2,95 min, CLEM: (método A) 335,0 (M+H), Tr. 2,91 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,95 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 3,20$ Hz, 1H), 8,20-8,18 (m, 2H), 8,07-8,06 (m, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,96$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

5-[8-(3-Hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C271")



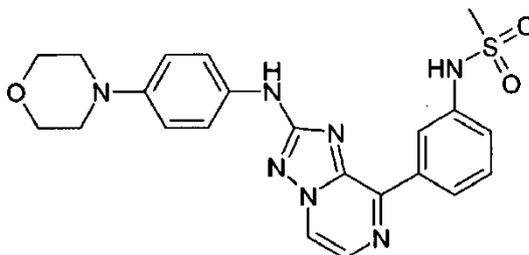
N-[3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil]-metanosulfonamida ("C272")



15 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 95%, Tr 4,14 min, CLEM: (método A) 441,0 (M+H), Tr. 4,11 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,01 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,39 (t, $J = 3,60$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H),

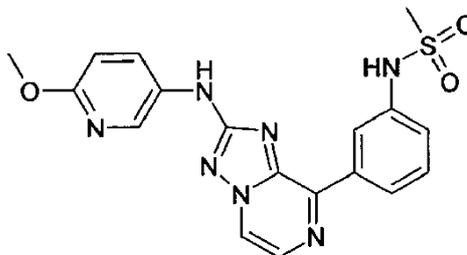
7,40-7,37 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 4,00$ Hz, 2H), 6,12 (t, $J = 3,60$ Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,03 (s, 3H).

N-{3-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-metanosulfonamida ("C273")



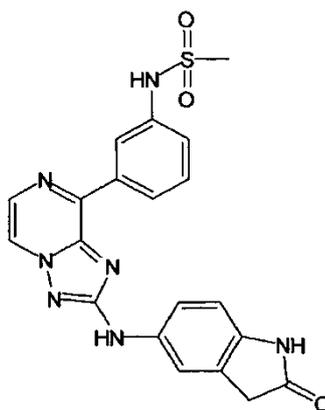
- 5 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 97%, Tr 2,83 min, CLEM: (método A) 466,3 (M+H), Tr. 2,68 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,92 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,44-8,43 (m, 1H), 8,20 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,54 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 12,00$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H), 3,03-3,01 (m, 7H).

N-{3-[2-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-metanosulfonamida ("C274")



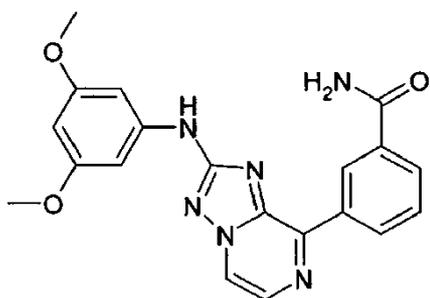
- 10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 3,06 min; CLEM: (método A) 412,0 (M+H), Tr. 3,03 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,94 (s, 2H), 8,89 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,47-8,46 (m, 1H), 8,24 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,92$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

N-{3-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-metanosulfonamida ("C275")



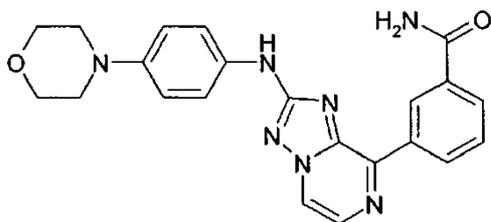
15

3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C276")



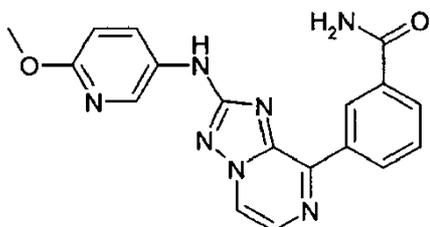
5 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 3,68 min; CLEM: (método A) 391,3 (M+H), Tr. 3,53 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,05 (s, 1H), 9,04 (t, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,95 (*d*, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,90-8,87 (m, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,03 (*d*, *J* = 4,00 Hz, 2H), 6,12 (t, *J* = 2,40 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H).

3-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C277")



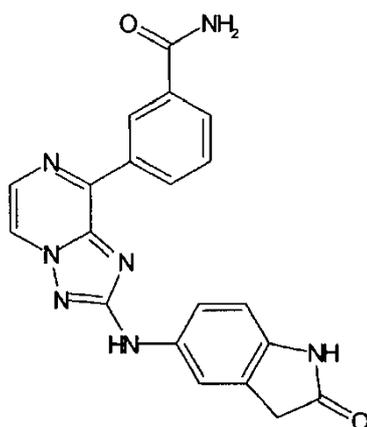
10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 2,45 min; CLEM: (método A) 416,0 (M+H), Tr. 2,43 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,81 (s, 1H), 9,14 (t, *J* = 3,60 Hz, 1H), 8,90 (*d*, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,87-8,84 (m, 1H), 8,22 (*d*, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 6,00, 4,00 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 6,94 (*d*, *J* = 8,00 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 8,00 Hz, 4H), 3,02 (t, *J* = 4,00 Hz, 4H).

3-[2-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C278")

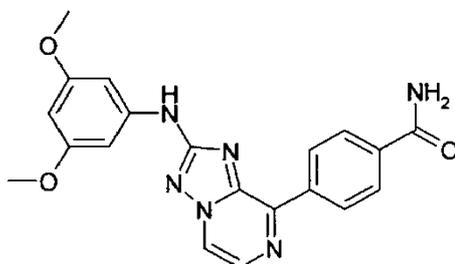


15 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 2,57 min; CLEM: (método A) 362,0 (M+H), Tr. 2,45 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,00 (s, 1H), 9,13 (t, *J* = 3,60 Hz, 1H), 8,91 (*d*, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,51 (*d*, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,25 (*d*, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,00, 4,00 Hz, 2H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,84 (*d*, *J* = 8,00 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

3-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C279")

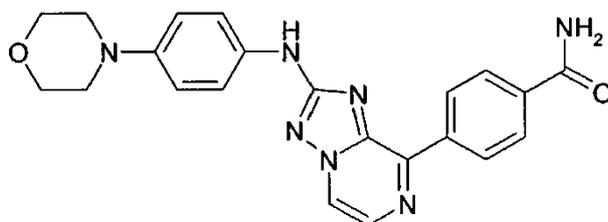


4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C280")



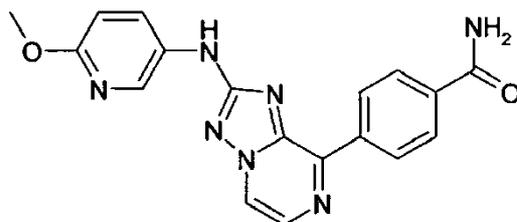
- 5 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 96%, Tr 3,60 min, CLEM: (método A) 391,3 (M+H), Tr. 3,47 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,07 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 8,27 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,52 (s.a., 1H), 7,03 (d, *J* = 2,40 Hz, 2H), 6,13 (t, *J* = 4,00 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H).

4-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C281")



- 10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 97%, Tr 2,33 min, CLEM: (método A) 416,0 (M+H), Tr. 2,32 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,83 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,79 (dd, *J* = 8,00, 4,00 Hz, 2H), 8,22 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 6,00, 4,00 Hz, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 3,73 (t, *J* = 4,00 Hz, 4H), 3,03 (t, *J* = 4,00 Hz, 4H).

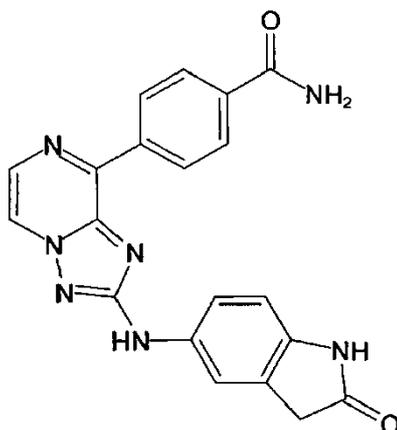
4-[2-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C282")



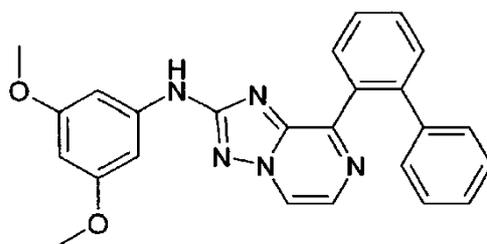
- 15 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 2,52 min, CLEM: (método A) 362,0 (M+H), Tr. 2,39 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,02 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 4,20 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 8,48 Hz, 2H), 8,55 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,20 Hz, 1H), 8,11-8,02 (m, 4H), 7,51 (s, 1H),

6,85 (d, $J = 8,88$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

4-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida ("C283")



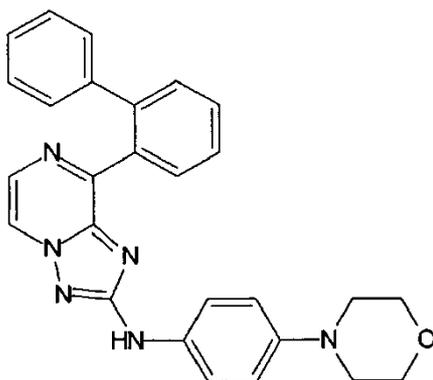
(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("C284")



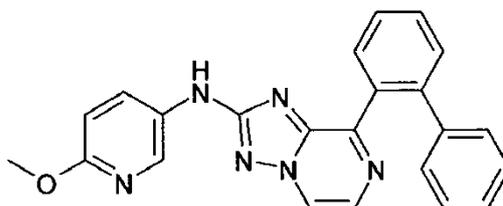
5

Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 97%, Tr 5,06 min; CLEM: (método A) 424,2 (M+H), Tr. 5,10 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,81 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 3,60$ Hz, 2H), 6,08 (t, $J = 4,00$ Hz, 1H), 3,70 (s, 6H).

10 (8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("C285")

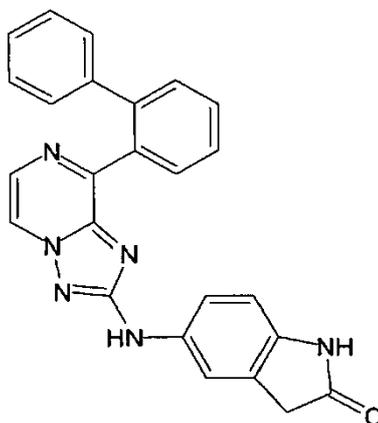


(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina ("C286")

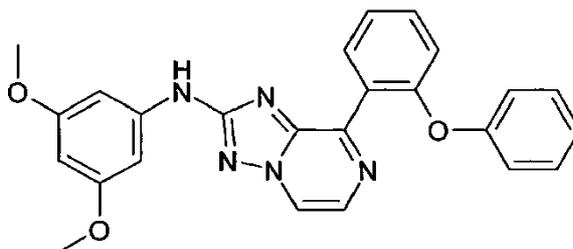


Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 99%, Tr 3,98 min; CLEM: (método A) 395,0 (M+H), Tr. 3,89 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,72 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 12,00$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

- 5 5-(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C287")

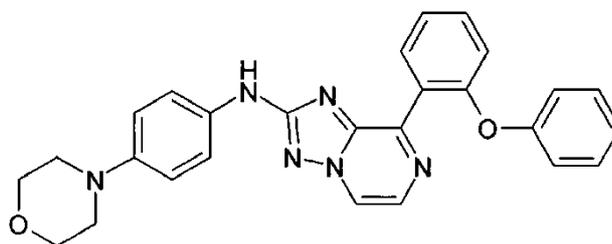


(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(2-fenoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C288")



- 10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 95%, Tr 5,09 min; CLEM: (método A) 440,3 (M+H), Tr. 5,01 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8,31 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,00, 2,00$ Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 3H), 6,82 (d, $J = 2,80$ Hz, 2H), 6,17 (t, $J = 4,00$ Hz, 1H), 3,82 (s, 6H).

(4-Morfolin-4-il-fenil)-[8-(2-fenoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C289")



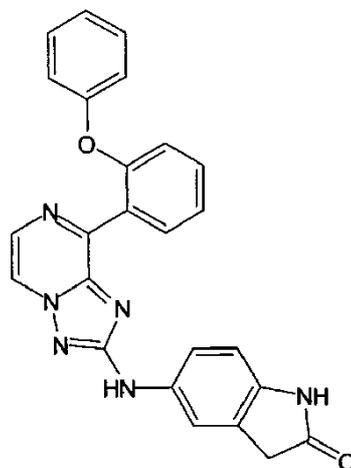
- 15 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 3,68 min; CLEM: (método A) 465,3 (M+H), Tr. 3,62 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,70 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 4H), 3,72 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H), 3,01 (t, $J = 8,00$ Hz, 4H).

(6-Metoxi-piridin-3-il)-[8-(2-fenoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C290")

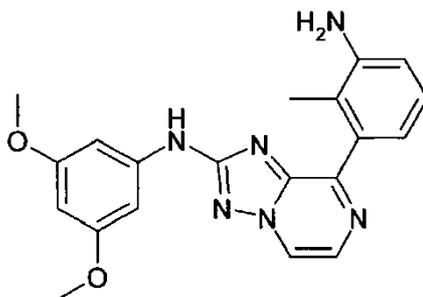


5 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 4,14 min, CLEM: (método A) 411,0 (M+H), Tr. 4,15 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,84 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,31 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,90-6,89 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 12,00$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

5-[8-(2-Fenoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C291")



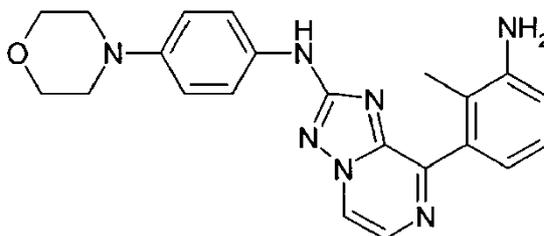
10 [8-(3-Amino-2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("C292")



10

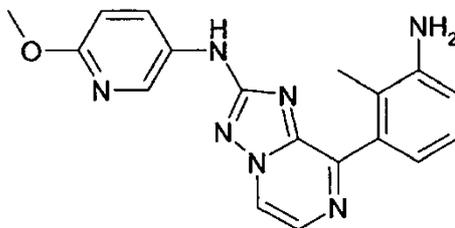
Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 1. Pureza mediante HPLC (método A): 99%, Tr 3,07 min, CLEM: (método A) 377,3 (M+H), Tr. 3,97 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,90 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 4,00$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 6,08 (t, $J = 3,20$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 1,93 (s, 3H).

15 [8-(3-Amino-2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("C293")



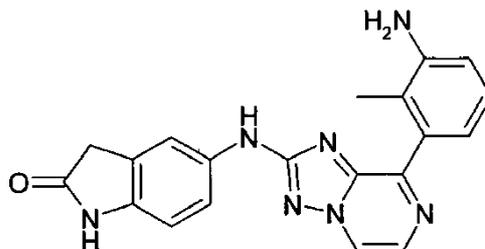
Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 1. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 1,93 min; CLEM: (método A) 402,0 (M+H), Tr. 1,81 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,64 (s, 1H), 8,84-8,82 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 4,00 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 8,00 Hz, 4H), 3,00 (t, *J* = 4,00 Hz, 4H), 1,91 (s, 3H).

5 [8-(3-Amino-2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina ("C294")



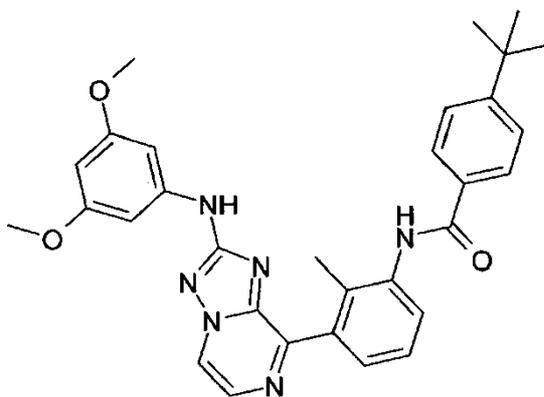
Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 1. Pureza mediante HPLC (método A): 99%, Tr 2,16 min; CLEM: (método A) 348,0 (M+H), Tr. 2,06 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,84 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 4,36 Hz, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,32 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,92, 2,84 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,68 Hz, 1H), 6,81-6,74 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

10 5-[8-(3-Amino-2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C295")



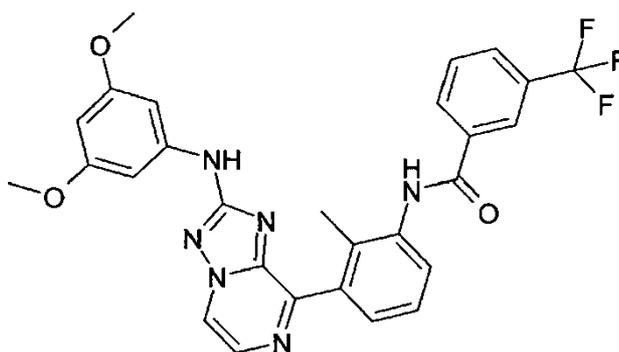
Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 1. Pureza mediante HPLC (método A): 95%, Tr 3,52 min; CLEM: (método A) 372,0 (M+H), Tr. 1,90 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,22 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 4,36 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,72 Hz, 1H), 6,76-6,72 (m, 3H), 5,01 (s.a., 2H), 3,47 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

15 4-terc-Butil-N-{3-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2-metil-fenil}-benzamida ("C296")



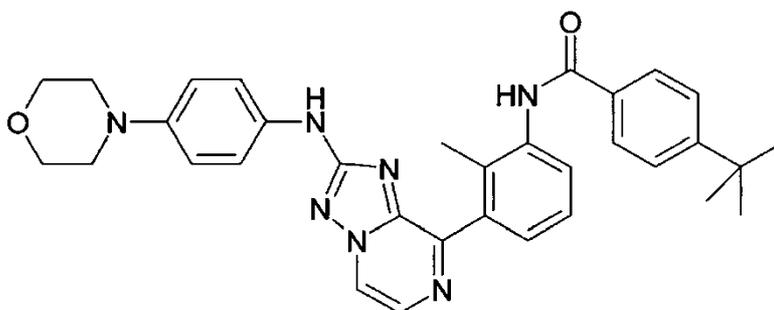
Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 3. Pureza mediante HPLC (método A): 100%, Tr 5,44 min; CLEM: (método A) 537,3 (M+H), Tr. 5,35 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,95 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 8,94 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,00, 4,00 Hz, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 4,00 Hz, 2H), 6,09 (t, *J* = 2,00 Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

20 N-{3-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida ("C297")



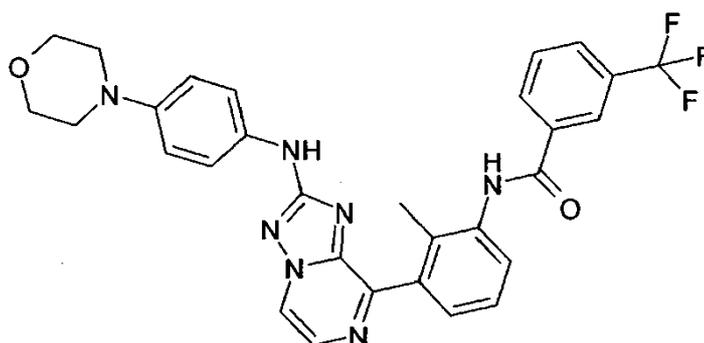
- 5 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 3. Pureza mediante HPLC (método A): 97%, Tr 5,12 min; CLEM: (método A) 549,0 (M+H), Tr. 4,95 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,31 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,33-8,29 (m, 2H), 8,23 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,40$ Hz, 2H), 6,09 (t, $J = 3,20$ Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (s, 3H).

4-terc-Butil-N-{2-metil-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-benzamida ("C298")



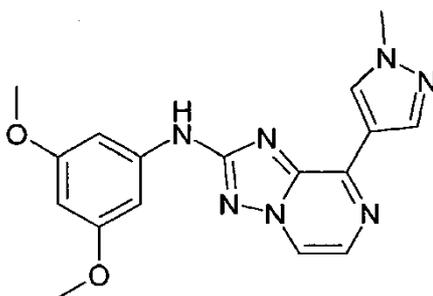
- 10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 3. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 4,28 min, CLEM: (método A) 562,3 (M+H), Tr. 4,20 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,95 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 6,40, 2,80$ Hz, 2H), 7,55-7,46 (m, 6H), 7,36 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H), 3,00 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

N-{2-Metil-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida ("C299")



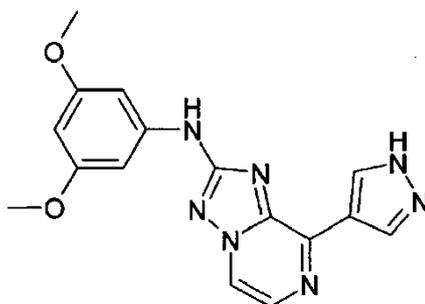
- 15 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 3. Pureza mediante HPLC (método A): 97%, Tr 3,91 min, CLEM: (método A) 574,0 (M+H), Tr. 3,81 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,32 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,55,7,47 (m, 4H), 7,38 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,92-6,90 (m, 2H), 3,72 (t, $J = 4,00$ Hz, 4H), 3,01 (t, $J = 8,00$ Hz, 4H), 2,15 (s, 3H).

- 20 (3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C300")



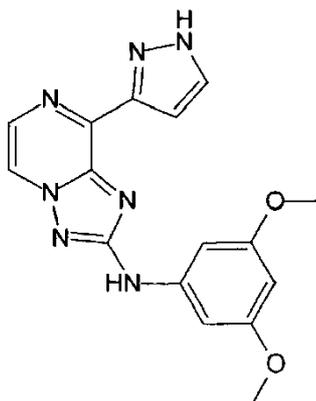
5 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 1. Pureza mediante HPLC (método A): 97%, Tr 3,64 min, CLEM: (método A) 352,0 (M+H), Tr. 3,5 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,92 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 4,32$ Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 4,36$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,24$ Hz, 2H), 6,12 (t, $J = 2,16$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 6H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C301")

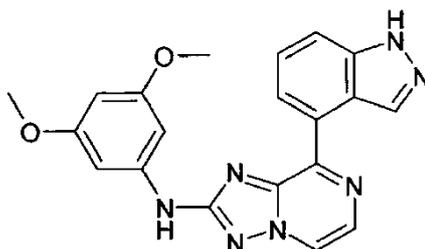


10 Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 1. Pureza mediante HPLC (método A): 95%, Tr 3,34 min, CLEM: (método A) 338,0 (M+H), Tr. 3,23 min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 13,40 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,73-8,71 (m, 2H), 8,44 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 4,28$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,20$ Hz, 2H), 6,12 (t, $J = 2,20$ Hz, 1H), 3,76 (s, 6H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C302")



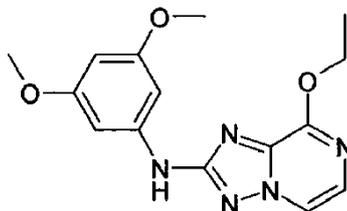
(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1H-indazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C303")



15

Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 1. Pureza mediante HPLC (método A): 95%, Tr 4,03 min; CLEM: (método A) 388,3 (M+H), Tr. 3,91 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 13,31 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,92-8,93 (m, 2H), 8,82 (t, J = 1,40 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,20 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,24, 7,40 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,20 Hz, 2H), 6,12 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H).

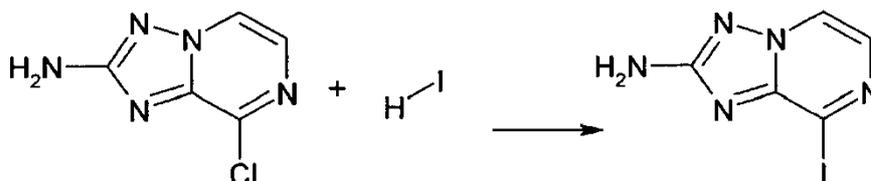
5 (3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-etoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C304")



Se sintetiza el compuesto tal como se describe en el método 2. Pureza mediante HPLC (método A): 98%, Tr 4,12 min; CLEM: (método A) 316,0 (M+H), Tr. 3,98 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,75 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,20 Hz, 2H), 6,09 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 1,41 (t, J = 7,04 Hz, 3H).

10

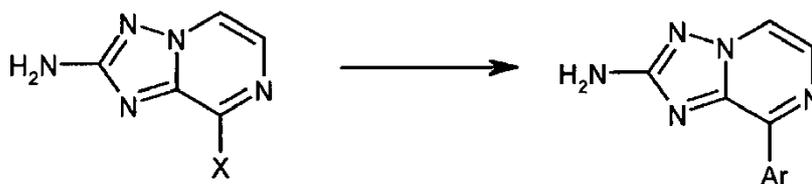
Síntesis de 8-yodo-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina



Se suspende 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (5,500 g; 32,43 mmol) en agua (40,0 ml) antes de que se añada HI (67%, 21,855 ml; 194 mmol). Se agita la mezcla a 50°C durante 14 h y se monitoriza mediante HPLC. Se enfría la mezcla hasta TA, se diluye con agua. Tras la adición de NaOH hasta que se alcanza pH 14, se enfría la suspensión resultante hasta 0°C y se separan todos los sólidos por filtración dando 8-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (7,850 g; 30,074 mmol) como un sólido amarillo.

15

Procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura 1



Se vierten 1 equivalente de 8-halo-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina, 1,1 eq. de ácido borónico (o el correspondiente éster borónico), 0,03 eq. de acetato de paladio (II), 0,06 eq de X-Phos y 2 eq. de carbonato de potasio en un tubo para microondas cargado con una barra agitadora. Se sella el tubo, se evacúa y se rellena con argón. Se añade una mezcla de acetonitrilo y agua (2:1 v/v, 4 ml/mmol) (brevemente desgasificada mediante burbujeo de argón bajo irradiación ultrasónica a través de la mezcla durante 10 min o evacuación y relleno con argón) bajo nitrógeno mediante una jeringa. Se calienta el tubo a 150°C bajo irradiación de microondas durante un tiempo apropiado y se monitoriza mediante HPLC-EM. Una vez finalizado, se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra sobre un tapón de Celite y se evapora a presión reducida. Se carga el producto bruto sobre sílice y se purifica mediante cromatografía en columna.

25

Procedimiento general para la aminación de Buchwald-Hartwig 2

1 eq. de triazolopirazina, 1,1 eq. de pareja de acoplamiento halógena y 0,03 eq. de cloro[2-diciclohexilfosfino]-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-isopropil-1',1'-bifenil[2-(2-aminoetil)fenil]Pd(II) (Brettphose-Precat) en un vial con tapón de rosca o de microondas se disuelven en terc-butanol (5 ml/mmol). Se desgasifica la mezcla mediante evacuación y relleno con nitrógeno 3 veces antes de que se añada LHMDS (2 eq. 1,1 M en THF) y se calienta la mezcla de reacción hasta 110°C y se monitoriza mediante HPLC. Una vez finalizado, se extingue la mezcla con agua, se diluye con acetato de etilo y se filtra sobre Celite. Se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía o HPLC

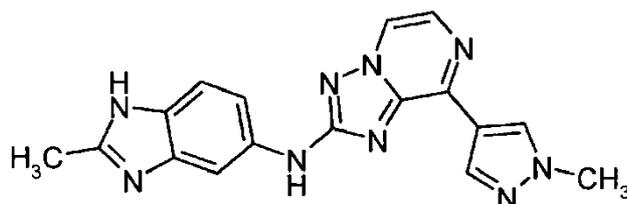
35

preparativa.

Procedimiento general para la sustitución aromática nucleofílica 3

- 5 A un vial para microondas con una barra agitadora se le añaden 1 eq. de triazolopirazina, 1,1 eq. de la correspondiente amina y carbonato de potasio (2 eq). Se añade N,N-dimetilformamida (3 ml/mmol) y se calienta la suspensión en el microondas a 180°C. Se monitoriza la reacción mediante HPLC. Una vez finalizado, se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra sobre Celite y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

(2-Metil-1H-benzoimidazol-5-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D1")



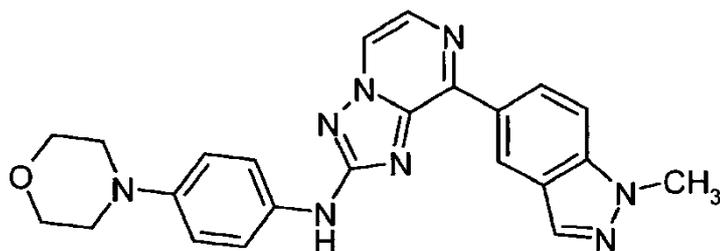
- 10 Etapa 1:

Se transforman 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y éster pinacol del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico siguiendo el procedimiento general 1. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice con DCM y metanol como sistema disolvente dan el producto puro de acoplamiento deseado.

Etapa 2:

- 15 Se acoplan 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina y 5-bromo-2-metil-1H-1,3-benzodiazol siguiendo el procedimiento general 2. La purificación mediante HPLC preparativa da "D1" como sólido beis; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 2,19 min, observada [MH+] = 346,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,77 (s, 1H), 8,71 (t, J=4,2, 1H), 8,69 (d, J=4,3, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (dd, J=4,3, 1,6, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,37 (ddd, J=13,9, 6,9, 3,6, 2H), 4,00 (s, 4H), 2,46 (s, 3H).

- 20 [8-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("D2")



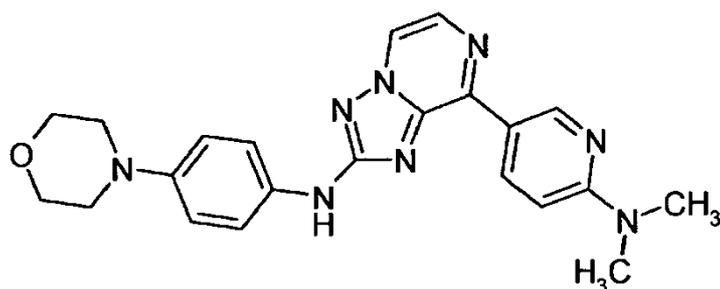
Etapa 1:

- 25 Se hacen reaccionar 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y ácido 1-metilindazol-5-borónico en condiciones de Suzuki descritas en el procedimiento general 1. La purificación mediante cromatografía en columna (diclorometano y etanol como disolventes) da el producto intermedio deseado.

Etapa 2:

- 30 La reacción de aminación se realiza usando el procedimiento general 2 con 4-(4-clorofenil)-morfolina como haluro de arilo. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa y da "D2"; pureza mediante HPLC (método E): 95%, Tr.: 1,95 min, observada [MH+] 427,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,78 (s, 1H), 9,37 (d, J=0,6, 1H), 8,82 (d, J=4,2, 1H), 8,70 (dd, J=9,0, 1,5, 1H), 8,27 (d, J=0,7, 1H), 8,19 (d, J=4,2, 1H), 7,82 (d, J=9,0, 1H), 7,64 (d, J=9,0, 2H), 6,98 (d, J=9,1, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,76 (d, J=4,9, 4H), 3,07 - 3,03 (m, 4H).

[8-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("D3")



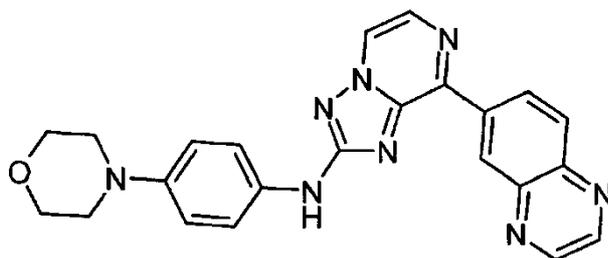
Etapa 1:

5 Reacción de 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)-piridin-5-borónico usando el procedimiento general 1 en este caso con el 6% en moles de cloro[2-diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropil-1',1-bifenxil[2-(2-aminoetil)fenil]Pd(II) (Brettphose-Precat) en lugar de X-Phos da tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, ciclohexano, acetato de etilo como disolvente) el producto deseado.

Etapa 2:

10 La aminación de Buchwald-Hartwig se hace de manera análoga a "D2" y da "D3"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,43 min, observada [MH+] = 417,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,65 (s, 1H), 9,53 (d, J=2,2, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 2H), 8,08 (d, J=4,2, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 6,95 (d, J=9,1, 2H), 6,82 (d, J=9,1, 1H), 5,75 (s, 0H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,15 (s, 6H), 3,08 - 3,00 (m, 4H).

(4-Morfolin-4-il-fenil)-(8-quinoxalin-6-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D4")



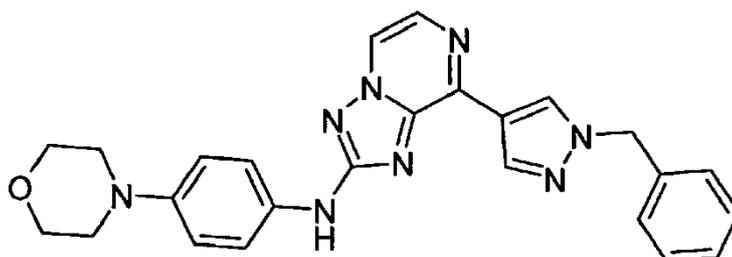
Etapa 1:

15 Se acoplan 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinoxalina usando el procedimiento general 1. Se purifica el material bruto mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM y metanol como disolvente).

Etapa 2:

20 La reacción se lleva a cabo en las condiciones descritas para "D2" y da "D4"; pureza mediante HPLC (método E): 98%, Tr: 1,89 min, observada [MH+] = 425,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,92 (s, 1H), 9,71 (d, J=1,9, 1H), 9,08 - 9,00 (m, 3H), 8,97 (d, J=4,2, 1H), 8,29 (dd, J=14,2, 6,5, 2H), 7,64 (d, J=9,0, 2H), 6,97 (d, J=9,0, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 4H), 3,09 - 3,01 (m, 4H).

[8-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("D5")



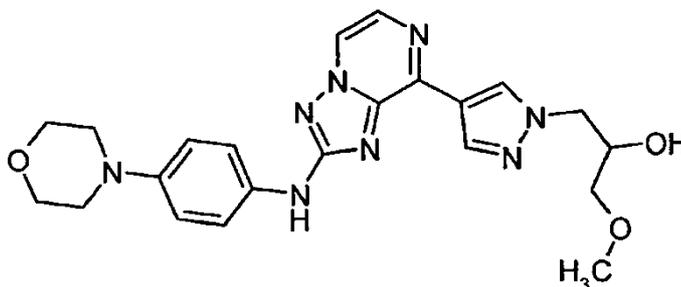
Etapa 1:

Se hacen reaccionar 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol según el procedimiento general 1. Se purifica el compuesto mediante cromatografía (SiO₂, diclorometano / metanol como disolvente).

5 Etapa 2:

Se hace la reacción de manera análoga a "D2" y da "D5"; pureza mediante HPLC (método E): 98%, Tr.: 2,03 min, observada [MH⁺] = 453,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,63 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, J=4,3, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,03 (d, J=4,3, 1H), 7,59 (d, J=9,1, 2H), 7,38 (d, J=1,3, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (dd, J=7,3, 1,8, 3H), 6,94 (d, J=9,1, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 4H), 3,08 - 2,99 (m, 4H).

10 1-Metoxi-3-[4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirazol-1-il]-propan-2-ol ("D6")



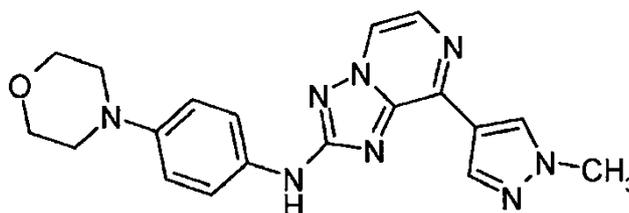
Etapa 1:

15 Se hacen reaccionar 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y 1-metoxi-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol según el procedimiento general 1. Se purifica el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y etanol como eluyente.

Etapa 2:

20 La reacción se realiza de forma análoga a "D2" y da "D6"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,56 min, observada [MH⁺] 451,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,64 (s, 1H), 8,70 - 8,63 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, J=4,3, 1H), 7,61 (d, J=8,9, 2H), 6,95 (d, J=9,0, 2H), 5,25 (d, J=5,3, 1H), 4,31 (dd, J=13,9, 3,8, 1H), 4,16 (dd, J=13,8, 7,5, 1H), 4,03 (dd, J=5,3, 3,6, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 4H), 3,09 - 2,99 (m, 4H).

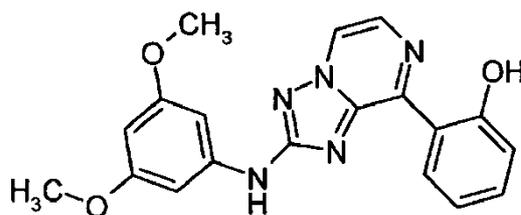
[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("D7")



La etapa 1 se hace de manera análoga a "D1".

25 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D2" y da "D7"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,56 min, observada [MH⁺] = 377,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 8,81 - 8,75 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,16 (d, J=4,5, 1H), 8,00 (d, J=9,1, 2H), 7,76 (d, J=9,1, 2H), 5,64 (s, 0H), 4,10 - 4,06 (m, 4H), 4,05 (s, 7H), 3,77 - 3,66 (m, 4H).

2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol ("D8")



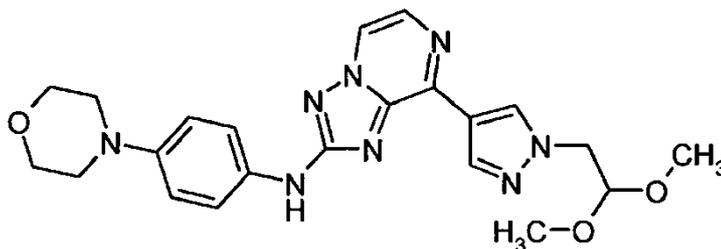
Etapa 1:

- 5 Se suspenden 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina (500 mg, 2,95 mmol), ácido (2-hidroxifenil)-borónico (428 mg, 3,00 mmol), fosfato de tripotasio (1,29 g, 5,90 mmol), hidróxido de potasio (148 mg, 2,65 mmol) y trans-diclorobis-(triciclohexilfosfina)paladio (II) (153 mg, 0,21 mmol) en 9 ml de 1,2-dimetoxietano y 3 ml de N,N-dimetilformamida. Se desgasifica la mezcla brevemente antes de calentar en el microondas (150°C, 2 h). Una vez finalizado, se filtra la mezcla sobre un lecho de Celite, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH como disolvente).

Etapa 2:

- 10 La reacción se lleva a cabo según el procedimiento general 2 usando 1-cloro-3,5-dimetoxi-benceno como haluro de arilo para dar el compuesto "D8"; pureza mediante HPLC (método E): 98%, Tr.: 2,61 min, observada [MH⁺] = 364,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 13,87 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,38 (dd, J=8,1, 1,5, 1H), 8,98 (d, J=4,4, 1H), 8,21 (d, J=4,4, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 4H), 6,16 (t, J=2,2, 1H), 3,79 (s, 6H).

{8-[1-(2,2-Dimetoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("D9")



15

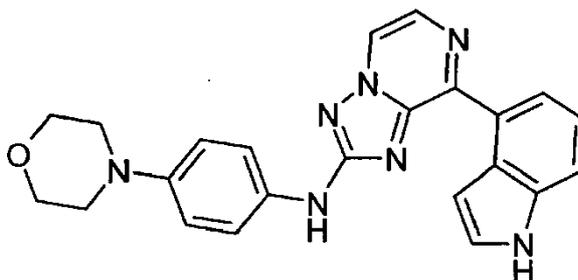
Etapa 1:

Se hacen reaccionar 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y 1-(2,2-dimetoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en las condiciones descritas en el procedimiento general 1.

Etapa 2:

- 20 La reacción se realiza de forma análoga a "D2" para dar "D9"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,73 min, observada [MH⁺] = 451,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,64 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,1, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, J=4,3, 1H), 7,62 (d, J=9,0, 2H), 6,96 (d, J=9,1, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,38 (d, J=5,4, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 4H), 3,33 (s, 6H), 3,08 - 3,01 (m, 4H).

{8-(1H-Indol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("D10")



25

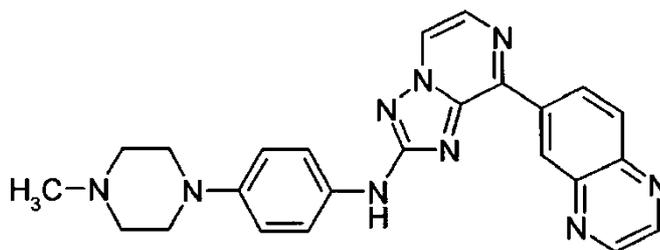
Etapa 1:

Se acoplan 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y ácido indol-4-borónico de la manera descrita en el procedimiento general 1.

Etapa 2:

- 5 La reacción se realiza de forma análoga a "D2" para dar "D10"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,82 min, observada [MH⁺] = 412,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 11,31 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,80 (d, J=4,2, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,24 (d, J=4,2, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,48 (t, J=2,7, 1H), 7,28 (dd, J=8,9, 6,6, 2H), 6,94 (d, J=9,1, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,07 - 2,99 (m, 4H).

[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-quinoxalin-6-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D11")



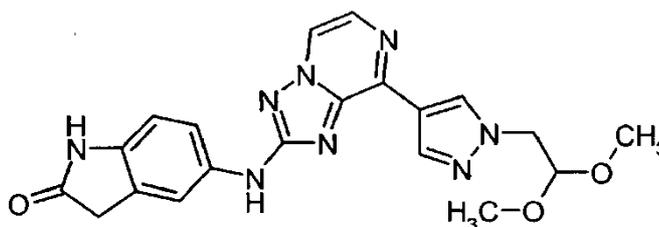
- 10 Etapa 1:

Acoplamiento de Suzuki Miyaura de 8-yodo-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinoxalina en las condiciones descritas en el procedimiento convencional 1.

Etapa 2:

- 15 La reacción con 1-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperazina como haluro de arilo se lleva a cabo según el procedimiento general 2 para dar "D11"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,46 min, observada [MH⁺] = 438,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,89 (s, 1H), 9,71 (d, J=1,9, 1H), 9,07 - 9,00 (m, 3H), 8,96 (d, J=4,2, 1H), 8,29 (dd, J=12,3, 6,5, 2H), 7,62 (d, J=9,0, 2H), 6,96 (d, J=9,1, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 4H), 2,48 (d, J=5,0, 4H), 2,24 (s, 3H).

5-{8-[1-(2,2-Dimetoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona ("D12")



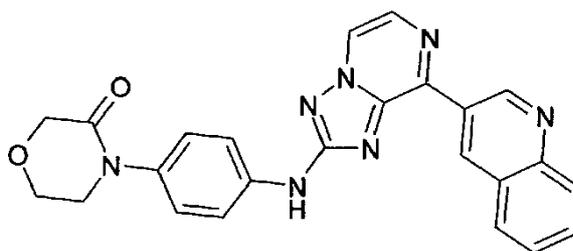
- 20 Etapa 1:

El producto intermedio se prepara de manera análoga a "D9".

Etapa 2:

- 25 Se hace reaccionar 5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona en las condiciones de Buchwald-Hartwig descritas en el procedimiento 2 para dar "D12"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,62 min, observada [MH⁺] = 421,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,21 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,72-8,66 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (d, J=4,3, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (dd, J=8,4, 2,0, 1H), 6,79 (d, J=8,4, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,37 (d, J=5,4, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,32 (s, 6H).

4-[4-(8-Quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-3-ona ("D13")



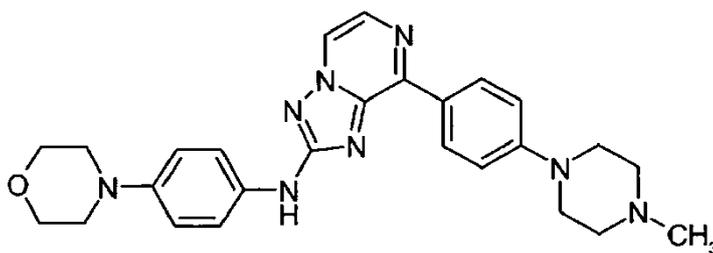
Etapa 1:

5 Reacción de ácido 3-quinolinoborónico y 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina en las condiciones descritas en el procedimiento 1 da tras cromatografía en columna con ciclohexano / acetato de etilo como disolvente el producto intermedio deseado.

Etapa 2:

10 La reacción se lleva a cabo en las condiciones convencionales descritas en el procedimiento general 2 usando 4-(4-bromofenil)morfolin-3-ona como haluro de arilo para dar "D13"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,85 min, observada $[MH^+] = 438,2$; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10,22 (s, 1H), 10,05 (d, $J=2,2$, 1H), 9,67 (d, $J=2,0$, 1H), 9,00 (d, $J=4,2$, 1H), 8,34 (d, $J=4,2$, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 2H), 7,89 (ddd, $J=8,4$, 6,9, 1,4, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 3H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,99 (dd, $J=5,8$, 4,4, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 2H).

{8-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("D14")



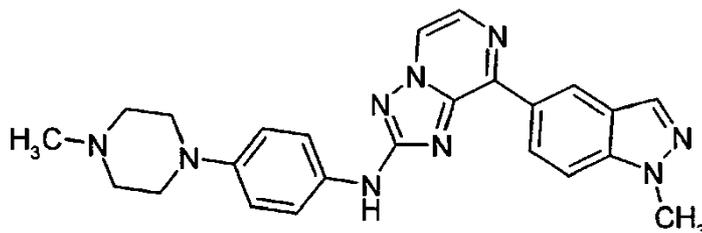
Etapa 1:

15 Se hacen reaccionar 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina y 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina para dar el producto intermedio deseado usando el procedimiento general 1.

Etapa 2:

20 Reacción realizada de forma análoga a "D2" para dar "D14"; pureza mediante HPLC (método E): 98%, Tr.: 1,43 min, observada $[MH^+] = 471,2$; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,68 (s, 1H), 8,68 (dd, $J=19,5$, 6,6, 3H), 8,08 (d, $J=4,2$, 1H), 7,61 (d, $J=9,0$, 2H), 7,09 (d, $J=9,1$, 2H), 6,95 (d, $J=9,0$, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 4H), 3,34 - 3,31 (m, 4H), 3,09 - 2,99 (m, 4H), 2,49 - 2,45 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

[8-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina ("D15")



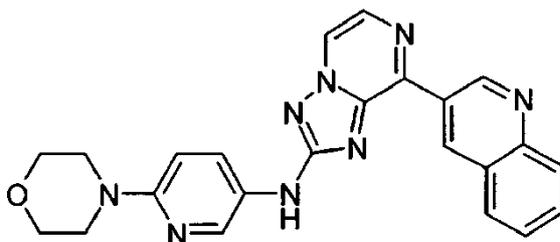
Etapa 1:

25 Se hacen reaccionar ácido 1-metilindazol-5-borónico y 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina para dar el producto intermedio deseado usando el procedimiento general 1.

Etapa 2:

La reacción con 1-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperazina como haluro de arilo se lleva a cabo según el procedimiento general 2 para dar "D15"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,50 min, observada [MH+] = 440,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,75 (s, 1H), 9,36 (d, J=0,6, 1H), 8,81 (d, J=4,2, 1H), 8,69 (dd, J=9,0, 1,5, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J=4,2, 1H), 7,81 (d, J=9,0, 1H), 7,62 (d, J=9,0, 2H), 6,96 (d, J=9,1, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,10 (s, 4H), 2,56 (s, 4H), 2,30 (s, 3H).

(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D16")



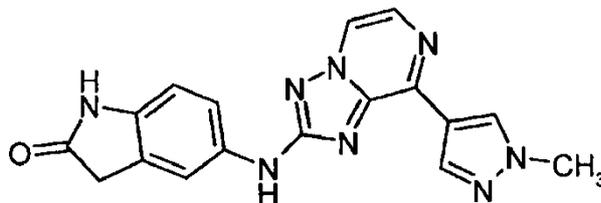
Etapa 1:

10 El producto intermedio se prepara de manera análoga a "D13".

Etapa 2:

Se usa 4-(5-bromo-piridin-2-il)-morfolina como pareja de acoplamiento para la aminación siguiendo el procedimiento general 2 para dar "D16"; pureza mediante HPLC (método E): 100%; Tr.: 1,40 min, observada [MH+] = 425,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,06 (d, J=2,2, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,62 (d, J=2,0, 1H), 8,94 (d, J=4,2, 1H), 8,56 (d, J=2,7, 1H), 8,31 (d, J=4,2, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 2H), 8,01 (dd, J=9,1, 2,8, 1H), 7,89 (ddd, J=8,4, 7,0, 1,3, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 6,93 (d, J=9,1, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 4H), 3,41 - 3,37 (m, 4H).

5-[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("D17")

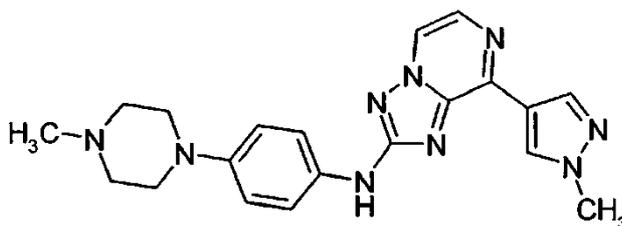


Etapa 1:

20 El producto intermedio se prepara de manera análoga a "D1".

La etapa 2 se realiza de manera análoga a "D12" para dar "D17"; pureza mediante HPLC (método E): 92%, Tr.: 1,49 min, observada [MH+] 347,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,20 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,71-8,62 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (d, J=4,3, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,4, 2,2, 1H), 6,79 (d, J=8,4, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,50 (s, 2H).

[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D18")

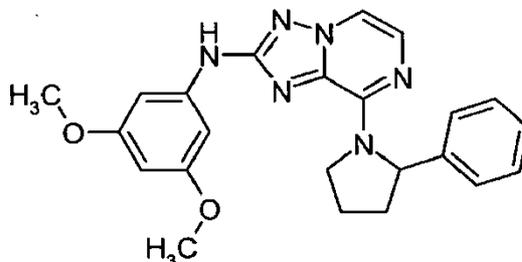


25

La etapa 1 se realiza de manera análoga a "D1".

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D15" para dar "D18"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,38 min, observada [MH+] = 390,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]= 9,61 (s, 1H), 8,66 (d, J=4,3, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, J=4,3, 1H), 7,60 (d, J=9,0, 2H), 6,96 (d, J=9,1, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,64 (s, 4H), 2,35 (s, 3H).

5 (3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D19")

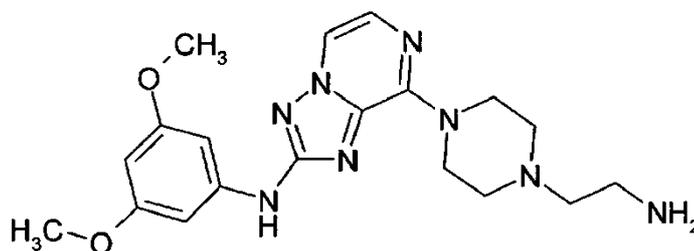


Etapa 1:

La reacción se realiza usando el procedimiento general 3 y rac-2-fenilpirrolidina como pareja de acoplamiento.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D19"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 2,52 min, observada [MH+] = 417,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,50 (s, 1H), 7,97 (d, J=4,4, 1H), 7,40 (d, J=4,1, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 5H), 6,93 (d, J=2,0, 2H), 6,07 (t, J=2,2, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,17 (d, J=3,6, 1H), 2,39 (dd, J=13,5, 6,5, 2H), 2,03 - 1,84 (m, 3H).

{8-[4-(2-Amino-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("D20")



15 Etapa 1:

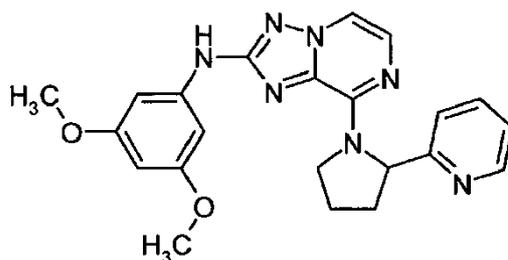
Se hace reaccionar 2-(2-piperazin-1-iletil)isoindolin-1,3-diona con 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina usando el método descrito en el procedimiento general 3.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D19".

Etapa 3:

20 A una suspensión de 2-[2-[4-[2-(3,5-dimetoxianilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]piperazin-1-il]etil]isoindolin-1,3-diona en etanol se le añade hidrazina (20 eq) y se somete a reflujo la disolución incolora transparente durante 2 h y se monitoriza mediante HPLC. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título "D20"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,32 min, observada [MH+] = 399,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,76 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,32 (d, J=4,4, 1H), 7,64 (d, J=4,4, 1H), 6,91 (d, J=2,2, 2H), 6,09 (t, J=2,2, 1H), 5,24 (d, J=8,7, 1H), 4,14 (s, 8H), 3,73 (s, 6H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,35 - 3,18 (m, 2H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D21")

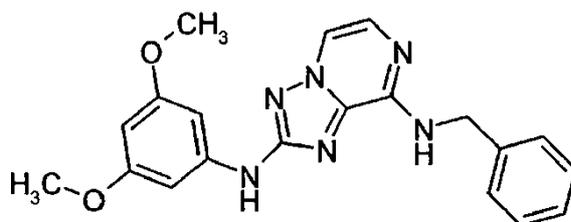


Etapa 1:

La reacción se realiza usando el procedimiento general 3 y rac-2-pirrolidin-2-ilpiridina como pareja de acoplamiento.

5 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D21"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,75 min, observada [MH+] = 418,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,52 (s, 1H), 8,51 - 8,46 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J=4,4, 1H), 7,65 (td, J=7,7, 1,8, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,07 (t, J=2,2, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,41 (tt, J=11,9, 7,8, 1H), 2,24 - 1,96 (m, 2H), 1,93 (s, 1H).

N8-Bencil-N2-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("D22")

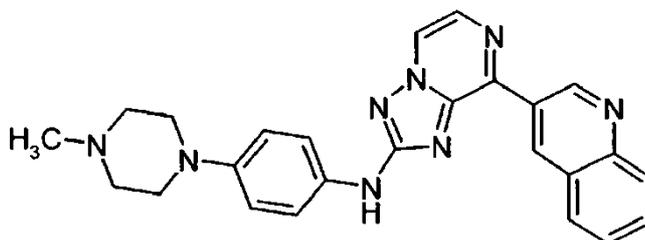


10 Etapa 1:

La reacción se realiza usando el procedimiento general 3 y bencilamina como pareja de acoplamiento.

15 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D22"; pureza mediante HPLC (método E): 95%, Tr.: 2,33 min, observada [MH+] 377,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,47 (s, 1H), 7,99 (d, J=4,5, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (d, J=4,5, 1H), 7,32 (dt, J=13,2, 7,5, 4H), 7,22 (d, J=7,2, 1H), 6,94 (d, J=2,2, 2H), 6,08 (t, J=2,2, 1H), 4,71 (d, J=6,3, 2H), 3,73 (s, 6H).

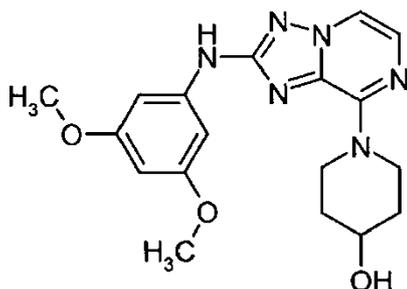
[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D23")



La etapa 1 se realiza de manera análoga a "D13".

20 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D15" para dar "D23"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,47 min, observada [MH+] = 437,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,05 (d, J=2,2, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,64 (d, J=2,1, 1H), 8,94 (d, J=4,2, 1H), 8,29 (d, J=4,2, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 2H), 7,88 (ddd, J=8,5, 6,9, 1,4, 1H), 7,73 (ddd, J=8,0, 7,0, 1,1, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,04 - 6,93 (m, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 4H), 2,49 - 2,45 (m, 13H), 2,23 (s, 3H).

1-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-4-ol ("D24")

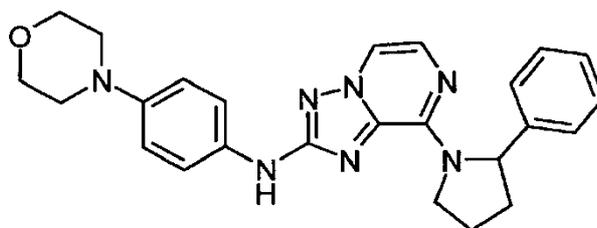


Etapa 1:

Se hace reaccionar 4-hidroxipiperidina con 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina usando 4 eq. de trietilamina.

5 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D24"; pureza mediante HPLC (método E): 84%, Tr.: 1,83 min, observada [MH+] = 371,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,65 (s, 1H), 8,11 (d, J=4,3, 1H), 7,54 (d, J=4,3, 1H), 6,93 (d, J=2,2, 2H), 6,07 (t, J=2,1, 1H), 4,67 (dt, J=8,5, 3,9, 3H), 3,78 (ddd, J=12,3, 8,2, 3,8, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,57 (ddd, J=12,9, 9,8, 2,9, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 2H).

(4-Morfolin-4-il-fenil)-[8-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D25")

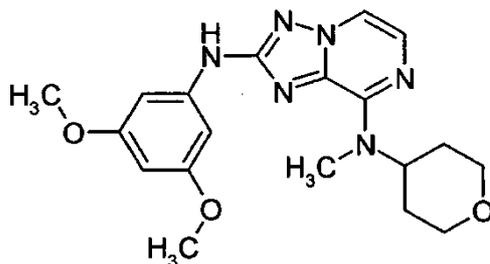


10 La etapa 1 se realiza de manera análoga a "D19".

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D2" para dar "D25"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 2,02 min, observada [MH+] = 442,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,32 - 9,11 (m, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 2H), 6,10 - 5,66 (m, 1H), 4,40 - 3,94 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 4H), 3,07 - 2,95 (m, 4H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,47 (m, 2H).

15

N2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N8-metil-N8-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("D26")

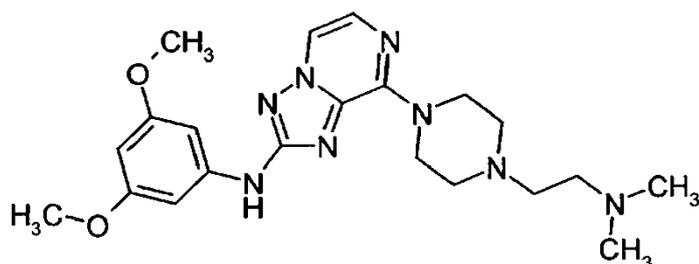


Etapa 1:

20 Se acopla N-metil-N-tetrahidro-2H-piran-4-ilamina con 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento general 3.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D26"; pureza mediante HPLC (método E): 98%, Tr.: 2,06 min, observada [MH+] = 385,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,54 (s, 1H), 8,06 (d, J=4,3, 1H), 7,53 (d, J=4,3, 1H), 6,93 (d, J=2,2, 2H), 6,08 (t, J=2,2, 1H), 5,46 (t, J=11,7, 1H), 3,98 (dd, J=11,2, 4,3, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,50 (dd, J=11,7, 10,4, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,91 (qd, J=12,2, 4,6, 2H), 1,67 (dd, J=12,1, 2,3, 2H).

25 (3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D27")

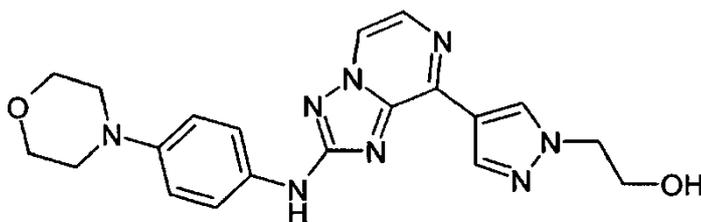


Etapa 1:

Se hace reaccionar N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-etanamina con 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento general 3.

- 5 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D27"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,45 min, observada [MH+] = 427,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,66 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, J=4,3, 1H), 7,55 (d, J=4,3, 1H), 6,92 (d, J=2,2, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,72 (s, 6H), 2,58 - 2,52 (m, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,22 (s, 6H).

2-{4-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirazol-1-il}-etanol ("D28")



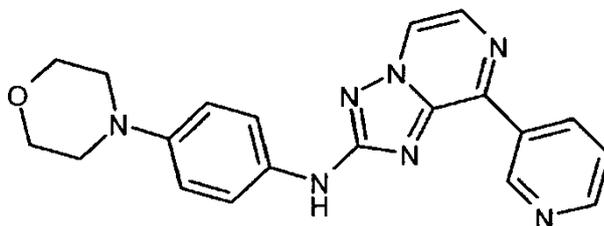
10

Etapa 1:

Siguiendo el procedimiento general 1 usando 8-yodo-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etanol como parejas de acoplamiento.

- 15 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D2" para dar "D28"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr.: 1,44 min, observada [MH+] = 407,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,64 (s, 1H), 8,72 - 8,63 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (d, J=4,2, 1H), 7,61 (d, J=8,8, 2H), 6,95 (d, J=8,8, 2H), 4,99 (t, J=5,1, 1H), 4,28 (t, J=5,4, 2H), 3,81 (d, J=5,2, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 4H), 3,04 (s, 4H).

(4-Morfolin-4-il-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D29")

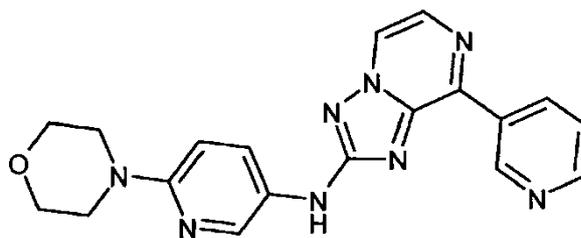


20 Etapa 1:

Se hacen reaccionar ácido piridino-3-borónico y 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina usando el procedimiento general 1.

- 25 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D2" para dar "D29"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,51 min, observada [MH+] = 374,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,85 (d, J=1,7, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,96 (dt, J=8,1, 1,9, 1H), 8,92 (d, J=4,2, 1H), 8,73 (dd, J=4,7, 1,6, 1H), 8,24 (d, J=4,2, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,61 (dd, J=7,3, 5,3, 2H), 6,96 (d, J=9,1, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,08 - 3,01 (m, 4H).

(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D30")



Etapa 1:

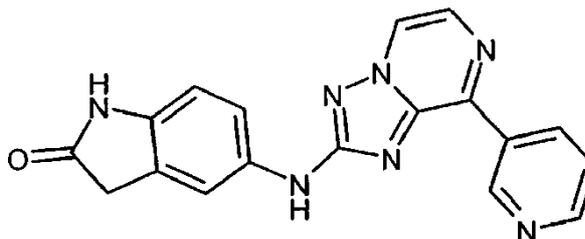
Se hacen reaccionar ácido piridino-3-borónico y 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina usando el procedimiento general 1.

5 Etapa 2:

Se hace reaccionar el producto intermedio de la etapa 1 con 4-(5-bromopiridin-2-il)morfolina usando el procedimiento general 2 para dar "D30"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,27 min, observada [MH+]= 375,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,86 - 9,79 (m, 2H), 8,94 (dt, J=8,1, 1,9, 1H), 8,93 - 8,89 (m, 1H), 8,73 (dd, J=4,8, 1,6, 1H), 8,54 (d, J=2,6, 1H), 8,25 (d, J=4,2, 1H), 8,20 (s, 0H), 7,94 (dd, J=9,1, 2,8, 1H), 7,63 (ddd, J=8,1, 4,8, 0,6, 1H), 6,90 (d, J=9,1, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 4H), 3,38 - 3,35 (m, 4H).

10

5-(8-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona ("D31")

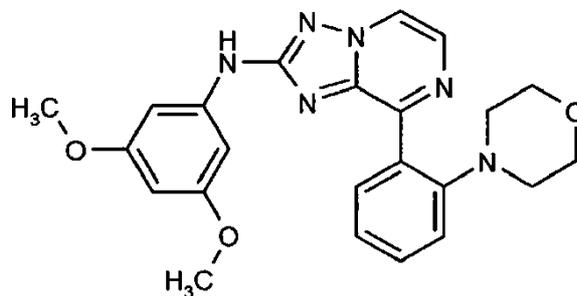


La etapa 1 se realiza de manera análoga a "D29".

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D12" para dar "D31"; pureza mediante HPLC (método E): 90%, Tr: 1,66 min, observada [MH+]= 344,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,23 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,83 (d, J=1,7, 1H), 8,97 (dt, J=8,1, 1,9, 1H), 8,93 (d, J=4,2, 1H), 8,73 (dd, J=4,7, 1,6, 1H), 8,25 (d, J=4,2, 1H), 7,64 (dd, J=8,1, 4,7, 2H), 7,53 (dd, J=8,4, 2,1, 1H), 6,80 (dd, J=8,3, 2,5, 1H), 3,51 (s, 2H).

15

(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(2-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D32")



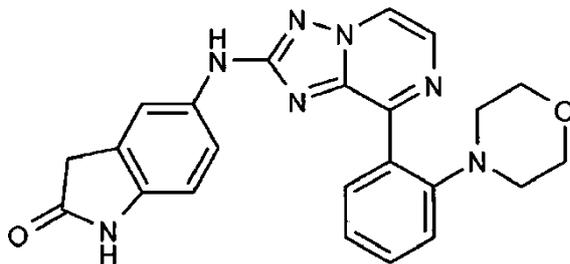
20 Etapa 1:

Ácido (2-morpholinofenil)-borónico se usa como ácido borónico siguiendo el procedimiento 1.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D32"; pureza mediante HPLC (método E): 95%, Tr: 2,00 min, observada [MH+]= 433,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,83 (s, 1H), 8,92 - 8,86 (m, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 6,08 (t, J=2,1, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,27 - 3,23 (m, 4H), 2,83 - 2,72 (m, 4H).

25

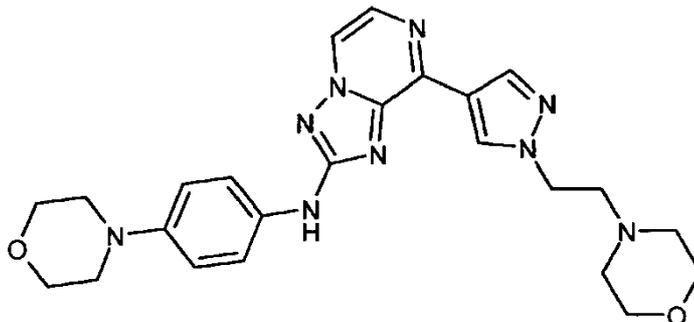
5-[8-(2-Morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("D33")



La etapa 1 se realiza de manera análoga a "D32".

- 5 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D12" para dar "D33"; pureza mediante HPLC (método E): 88%, Tr: 1,55 min, observada [MH+]= 428,28; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,18 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,86 (d, J=4,3, 1H), 8,13 (d, J=4,3, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (dd, J=12,1, 4,5, 2H), 7,42 (dd, J=8,4, 2,1, 1H), 7,24 (d, J=7,8, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,73 (d, J=8,4, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 4H), 2,81 - 2,74 (m, 4H).

{8-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("D34")

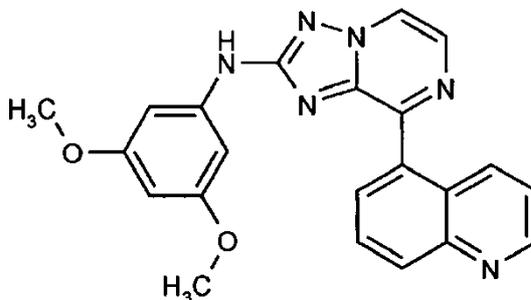


10 Etapa 1:

Se usa 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil}-morfolina como ácido borónico y se hace reaccionar con 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento general 1.

- 15 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D2" para dar "D34"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,29 min, observada [MH+]= 476,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,61 (s, 1H), 8,70 - 8,64 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,02 (d, J=4,3, 1H), 7,62 (d, J=9,0, 2H), 6,95 (d, J=9,1, 2H), 4,37 (t, J=6,4, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 4H), 3,58 - 3,49 (m, 4H), 3,08 - 3,00 (m, 4H), 2,79 (t, J=6,5, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 4H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-quinolin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D35")



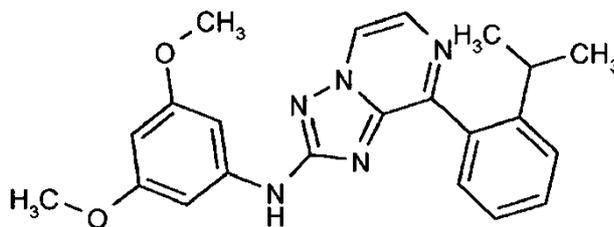
Etapa 1:

- 20 Se acopla ácido 5-quinolil-borónico con 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina usando el procedimiento general 1.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D35"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,83 min,

observada [MH+]= 399,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,94 (s, 1H), 9,02 (d, J=4,3, 1H), 8,97 (dd, J=4,1, 1,6, 1H), 8,58 (d, J=8,1, 1H), 8,32 (d, J=4,3, 1H), 8,21 (d, J=8,4, 1H), 8,17 (dd, J=7,2, 1,0, 1H), 7,93 (dd, J=8,4, 7,3, 1H), 7,54 (dd, J=8,6, 4,1, 1H), 6,92 (d, J=2,2, 2H), 6,09 (t, J=2,2, 1H), 3,68 (s, 6H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(2-isopropil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D36")



5

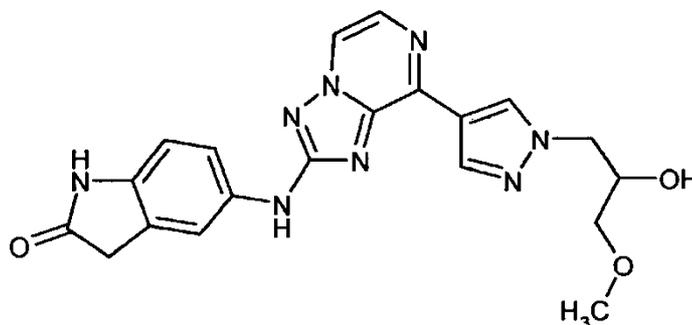
Etapa 1:

El acoplamiento de Suzuki se realiza usando el procedimiento general 1 con 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y ácido (2-isopropilfenil)-borónico como reactantes.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D36"; pureza mediante HPLC (método E): 95%, Tr: 2,55 min, observada [MH+]= 390,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,87 (s, 1H), 8,91 (d, J=4,3, 1H), 8,20 (d, J=4,3, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 3H), 7,31 (td, J=7,2, 1,8, 1H), 6,90 (d, J=2,2, 2H), 6,09 (t, J=2,2, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,02 (dt, J=13,6, 6,9, 1H), 1,13 (d, J=6,8, 6H).

10

5-{8-[1-(2-Hidroxi-3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona ("D37")



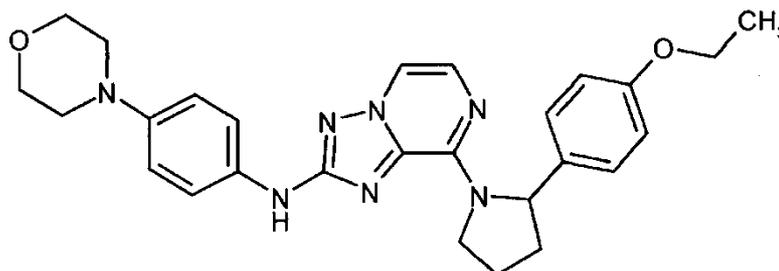
15

La etapa 1 se realiza de manera análoga a "D6".

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D12" para dar "D37"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,53 min, observada [MH+]= 421,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,21 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,68 (dd, J=6,6, 4,8, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,03 (d, J=4,3, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,4, 2,2, 1H), 6,79 (d, J=8,4, 1H), 5,26 (d, J=5,4, 1H), 4,32 (dd, J=13,8, 3,8, 1H), 4,16 (dd, J=13,8, 7,5, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 1,24 (s, 3H).

20

{8-[2-(4-Etoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("D38")

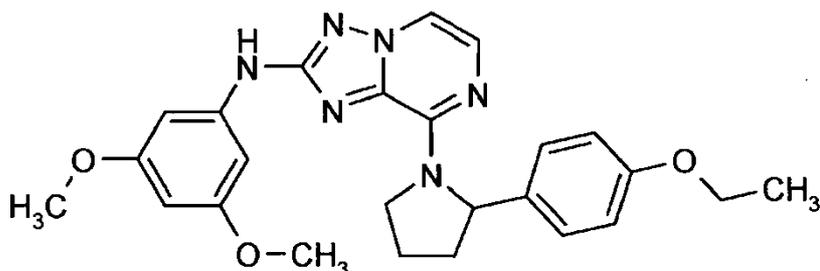


Etapa 1:

Seguendo el procedimiento general 3 se usó rac-2-(4-etoxi-fenil)-pirrolidina como nucleófilo.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D2" para dar "D38"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 2,15 min, observada [MH⁺]= 486,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,22 (s, 1H), 8,15 (s, 0H), 7,95 (d, J=4,4, 1H), 7,43 (s, 3H), 7,12 (d, J=8,6, 2H), 6,86 (dd, J=25,4, 8,8, 4H), 3,96 (q, J=7,0, 3H), 3,79 - 3,73 (m, 5H), 3,07 - 2,98 (m, 4H), 2,40 - 2,16 (m, 1H), 1,99 (ddd, J=15,6, 8,3, 5,0, 1H), 1,90 (d, J=7,1, 2H), 1,28 (dd, J=16,5, 9,5, 3H), 1,25 (s, 1H).

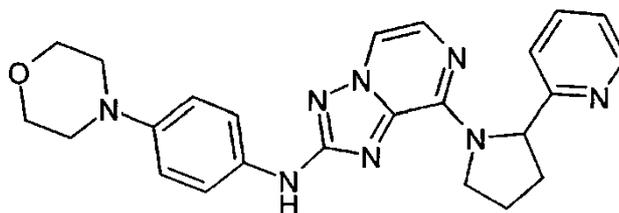
(3,5-Dimetoxi-fenil)-{8-[2-(4-etoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina ("D39")



La etapa 1 se realiza de manera análoga a "D38".

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D39"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 2,56 min, observada [MH⁺]= 461,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,52 (s, 1H), 7,98 (d, J=4,4, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,6, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (d, J=8,7, 2H), 6,08 (t, J=2,2, 1H), 3,95 (q, J=7,0, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,36 (dd, J=12,6, 5,5, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 2H), 1,89 (d, J=7,5, 2H), 1,28 (t, J=7,0, 3H).

(4-Morfolin-4-il-fenil)-[8-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D40")

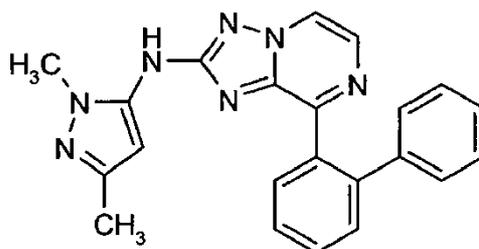


15 Etapa 1:

Se hace reaccionar rac-2-pirrolidin-2-il-piridina como se describe en el procedimiento general 3 con 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D2" para dar "D40"; pureza mediante HPLC (método E): 93%, Tr: 1,43 min, observada [MH⁺]= 443,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,22 (s, 1H), 8,53 (d, J=4,3, 1H), 8,16 (s, 0H), 7,95 (d, J=4,4, 1H), 7,67 (td, J=7,7, 1,8, 1H), 7,41 (s, 3H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 6,87 (d, J=8,9, 2H), 4,37 - 3,99 (m, 7H), 3,79 - 3,70 (m, 4H), 3,18 (s, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 4H), 2,41 (tt, J=11,9, 7,7, 1H), 2,10 (d, J=6,0, 1H), 2,01 (ddd, J=10,2, 7,1, 3,9, 1H), 1,90 (d, J=17,7, 1H).

(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-amina ("D41")



25 Etapa 1:

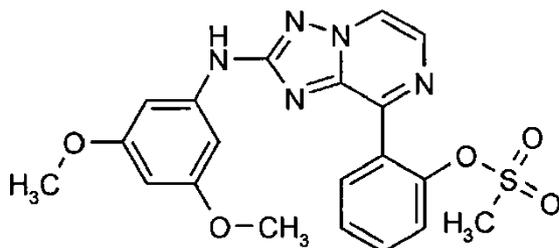
Se hacen reaccionar 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina y ácido 2-bifenil-borónico como se describe en el

procedimiento general 1.

Etapa 2:

Se acoplan 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol y el producto intermedio de la etapa 1 usando el procedimiento general 2 para dar "D41"; pureza mediante HPLC (método E): 90%, Tr: 1,96 min, observada [MH+]= 382,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,64 (s, 1H), 8,75 (d, J=4,3, 1H), 8,00 (d, J=4,3, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,61 (dd, J=7,8, 1,7, 1H), 7,54 (d, J=7,5, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,07 (dd, J=7,6, 1,7, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

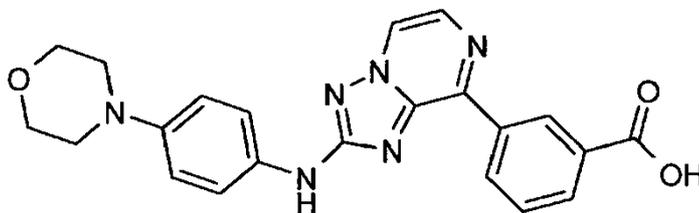
Éster 2-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenílico del ácido metanosulfónico ("D42")



Se disuelve 2-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol (1 eq.) en diclorometano seco y trietilamina seca (1,1 eq.) bajo una atmósfera inerte.

Se añade cloruro de metanosulfonilo (2 eq.) y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se monitoriza mediante HPLC. Tras la conversión completa, se diluye la mezcla con diclorometano, se filtra sobre un lecho de Celite y se concentra a vacío. La cromatografía en columna sobre sílice con acetato de etilo y ciclohexano da el compuesto del título "D42"; pureza mediante HPLC (método E): 90%, Tr: 2,12 min, observada [MH+]= 442,0; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,97 (s, 1H), 8,97 (d, J=4,3, 1H), 8,25 (d, J=4,3, 1H), 7,95 (dd, J=7,6, 1,6, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 6,96 (d, J=2,1, 2H), 6,11 (t, J=2,1, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,16 (s, 3H).

Ácido 3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzoico ("D43")

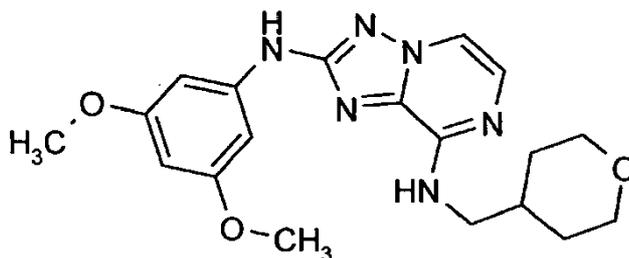


Etapa 1:

Siguiendo el procedimiento general 1 se usan ácido (3-metoxicarbonilfenil)-borónico y 8-yodo-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina como reactantes.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D2" para dar "D43"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,80 min, observada [MH+]= 417,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,78 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,96 - 8,91 (m, 1H), 8,89 (d, J=4,2, 1H), 8,23 (d, J=4,2, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,72 (t, J=7,8, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 6,96 (d, J=9,1, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 4H), 3,09 - 3,01 (m, 4H).

N2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N8-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("D44")

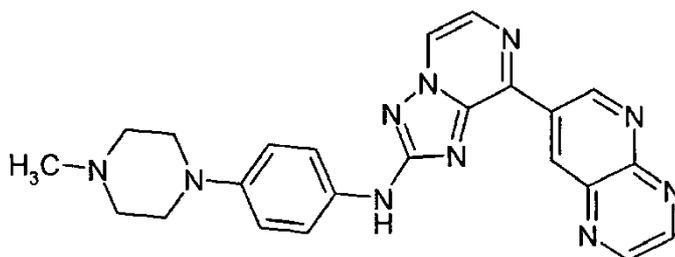


Etapa 1:

El producto intermedio se sintetiza usando el procedimiento general 3 y 4-(aminometil)tetrahidropirano como nucleófilo.

5 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D44"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,92 min, observada [MH+]= 385,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,44 (s, 1H), 7,97 (d, J=4,5, 1H), 7,46 (d, J=4,5, 1H), 7,35 (t, J=6,0, 1H), 6,94 (d, J=2,2, 2H), 6,09 (t, J=2,2, 1H), 3,85 (dd, J=11,4, 2,5, 2H), 3,74 (d, J=5,4, 7H), 3,45 (s, 1H), 3,40 (t, J=6,5, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 3H), 1,99 (ddt, J=15,0, 11,2, 3,9, 1H), 1,62 (dd, J=12,8, 1,8, 2H), 1,32 - 1,16 (m, 2H), 1,12 (s, 1H).

[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-pirido[2,3-b]pirazin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D45")

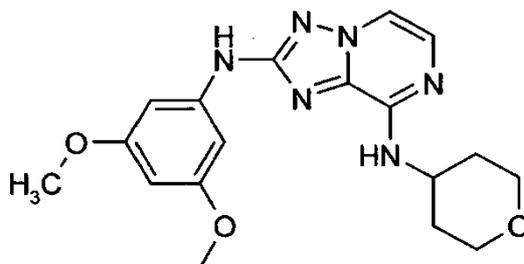


10 Etapa 1:

El acoplamiento de Suzuki Miyaura se realiza usando 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirido[2,3-b]pirazina como ácido borónico siguiendo el procedimiento 1.

15 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D11" para dar "D45"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,33 min, observada [MH+]= 439,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,26 (d, J=2,4, 1H), 9,95 - 9,88 (m, 2H), 9,19 (dd, J=15,8, 1,8, 2H), 9,02 (d, J=4,2, 1H), 8,34 (d, J=4,2, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 6,96 (d, J=9,1, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 8H), 2,24 (s, 3H).

N2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N8-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("D46")

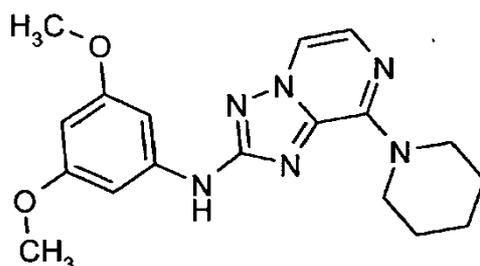


Etapa 1:

20 La reacción sigue el procedimiento general 3 con 4-aminotetrahidropirano como nucleófilo.

La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D46"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,90 min, observada [MH+]= 371,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,40 (s, 1H), 7,99 (d, J=4,5, 1H), 7,46 (d, J=4,5, 1H), 7,11 (d, J=8,0, 1H), 6,93 (d, J=2,2, 2H), 6,08 (t, J=2,2, 1H), 4,24 (ddd, J=11,1, 9,3, 5,9, 1H), 3,95 - 3,82 (m, 2H), 3,73 (d, J=6,8, 6H), 3,49 - 3,37 (m, 4H), 1,87 (dd, J=12,5, 2,3, 2H), 1,72 (qd, J=12,2, 4,4, 2H).

25 (3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D47")

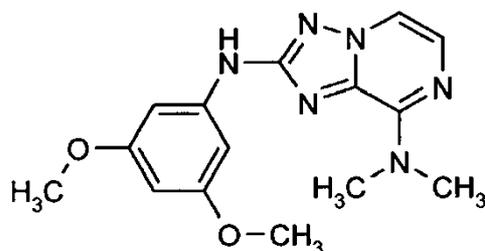


Etapa 1:

Se hace reaccionar piperidina usando el procedimiento general 3 con 8-cloro-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina.

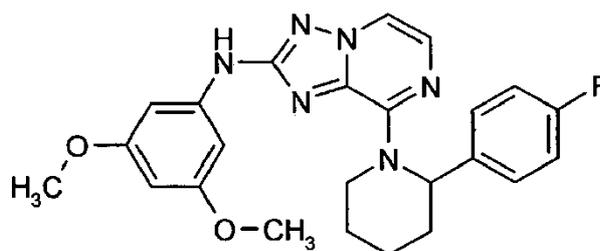
- 5 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D47"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 2,43 min, observada [MH+]= 355,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,65 (s, 1H), 8,10 (d, J=4,3, 1H), 7,54 (d, J=4,3, 1H), 6,94 (d, J=2,2, 2H), 6,07 (t, J=2,2, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 4H), 3,73 (s, 6H), 1,82 - 1,65 (m, 2H), 1,63 (m, 4H).

N2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N8,N8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("D48")



- 10 La reacción, de manera análoga a "D47", da el compuesto "D48"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,91 min, observada [MH+]= 315,25; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,60 (s, 1H), 8,06 (d, J=4,3, 1H), 7,52 (d, J=4,3, 1H), 6,94 (d, J=2,2, 2H), 6,07 (t, J=2,2, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,45 (s, 6H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-{8-[2-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina ("D49")

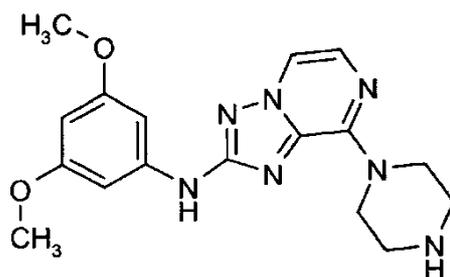


- 15 Etapa 1

Se usa rac-2-(4-fluorofenil) como nucleófilo según el procedimiento general 3.

- 20 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D49"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 2,85 min, observada [MH+]= 449,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,63 (s, 1H), 8,15 (d, J=4,3, 1H), 7,56 (d, J=4,3, 1H), 7,36 (dd, J=8,1, 5,6, 2H), 7,18 (t, J=8,9, 2H), 6,89 (d, J=2,2, 2H), 6,05 (t, J=2,2, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,13 - 2,86 (m, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 4H), 1,54 (ddd, J=12,8, 7,0, 3,3, 1H).

(3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-piperazin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("D50")

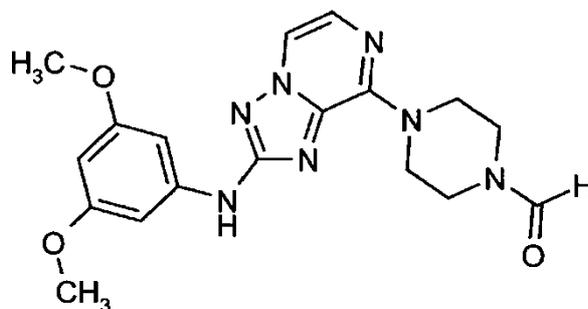


Etapa 1:

Se acopla piperazina con 8-cloro-[1,2,4]triazolopyrazin-2-ilamina usando el procedimiento general 3.

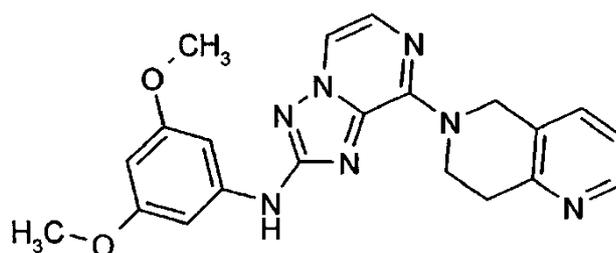
- 5 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D50"; pureza mediante HPLC (método E): 95%, Tr: 1,45 min, observada [MH+]= 356,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,67 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J=4,3, 1H), 7,56 (d, J=4,3, 1H), 6,93 (d, J=2,2, 2H), 6,08 (t, J=2,2, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 4H), 3,73 (s, 6H), 2,98 - 2,87 (m, 4H).

4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperazina-1-carbaldehído ("D51")



- 10 La reacción, de manera análoga a "D50", da el compuesto "D51"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,89 min, observada [MH+]= 384,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,71 (s, 1H), 8,22 (d, J=4,3, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 (d, J=4,3, 1H), 6,93 (d, J=2,2, 2H), 6,09 (t, J=2,2, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,56 (dd, J=10,4, 5,6, 4H).

[8-(7,8-Dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("D52")

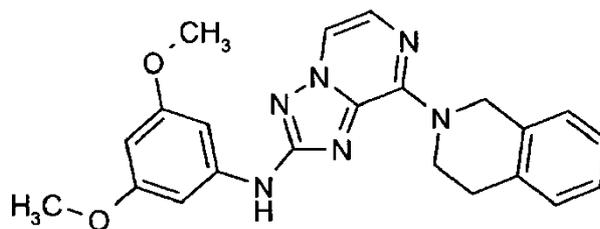


Etapa 1

- 15 Se hace reaccionar 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina con 8-cloro-[1,2,4]triazolopyrazin-2-ilamina usando el procedimiento general 3.

- 20 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D52"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,66 min, observada [MH+]= 404,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,71 (s, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,19 (d, J=4,3, 1H), 7,66 (d, J=7,5, 1H), 7,59 (d, J=4,3, 1H), 7,25 (dd, J=7,7, 4,8, 1H), 6,96 (d, J=2,2, 2H), 6,09 (t, J=2,2, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,59 (t, J=5,9, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,07 (t, J=5,9, 2H).

[8-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("D53")

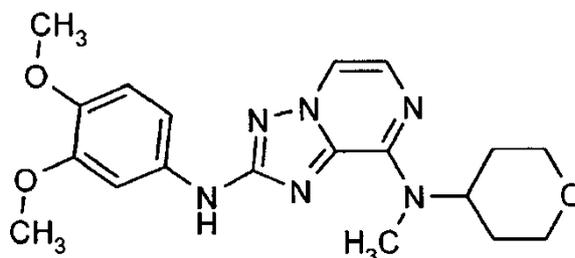


Etapa 1:

Se hace reaccionar 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina según el procedimiento general 3.

- 5 La etapa 2 se hace de manera análoga a "D8" para dar "D53"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 2,66 min, observada [MH+]= 403,2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,67 (s, 1H), 8,15 (d, J=4,4, 1H), 7,58 (d, J=4,4, 1H), 7,20 (dt, J=5,1, 4,3, 4H), 6,96 (d, J=2,2, 2H), 6,09 (t, J=2,2, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,47 (t, J=5,9, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,97 (t, J=5,8, 2H).

N2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N8-metil-N8-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina ("D54")



10 Etapa 1:

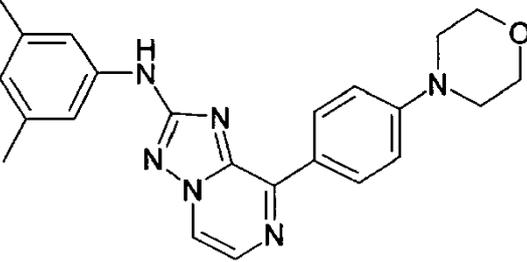
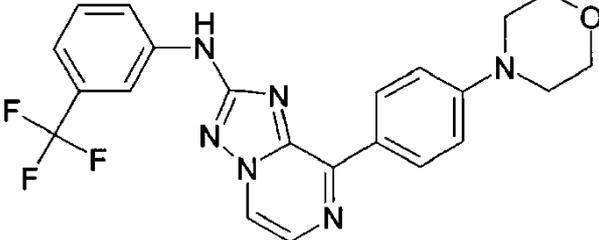
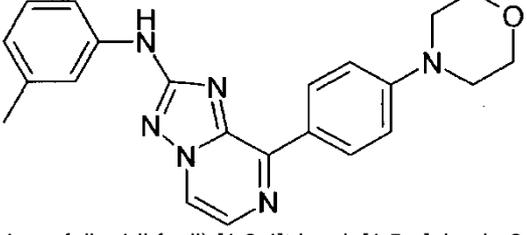
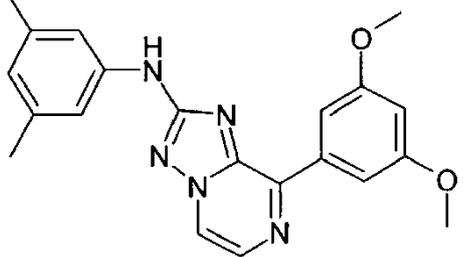
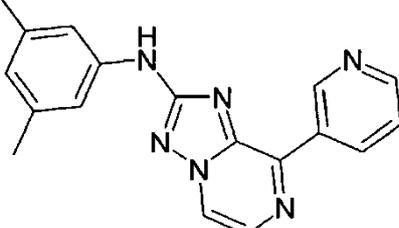
Se usa N-metil-N-tetrahidro-2H-piran-4-ilamina como nucleófilo según el procedimiento general 3.

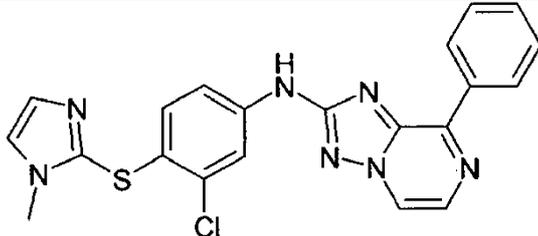
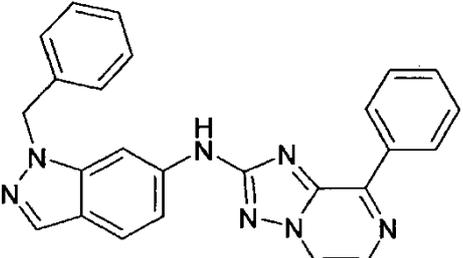
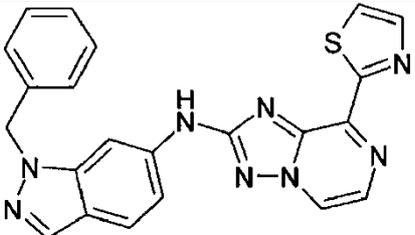
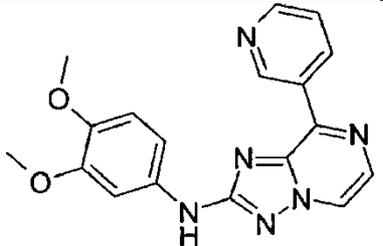
Etapa 2:

- 15 Se usa 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno en la aminación de Buchwald-Hartwig usando el procedimiento general 2 para dar "D54"; pureza mediante HPLC (método E): 100%, Tr: 1,82 min, observada [MH+]= 385,2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,32 (s, 1H), 8,04 (d, J=4,3, 1H), 7,52 (d, J=4,3, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,89 (d, J=8,7, 1H), 5,52 - 5,33 (m, 1H), 4,00 (dd, J=11,1, 4,3, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (dd, J=11,7, 10,3, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,92 (qd, J=12,3, 4,6, 2H), 1,68 (dd, J=12,1, 2,2, 2H).

Los siguientes compuestos se han preparado de manera análoga

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre Datos analíticos	Cl ₅₀ GCN2 [µM]
"E1"	<p>(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina Masa hallada (M+, 356,0), Tr (min): 5,47</p>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre Datos analíticos	Cl ₅₀ GCN2 [µM]
"E2"	 <p>(3,5-dimetil-fenil)-[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina Masa hallada (M+, 401,0), Tr (min): 4,81</p>	<10
"E3"	 <p>[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-(trifluorometilfenil)-amina Masa hallada (M+, 441,0), Tr (min): 5,01</p>	<10
"E4"	 <p>[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-m-tolil-amina Masa hallada (M+, 387,0), Tr (min): 4,53</p>	<10
"E5"	 <p>[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-3,5-dimetil-fenil)-amina Masa hallada (M+, 376,0), Tr (min): 5,39</p>	<10
"E6"	 <p>(3,5-dimetil-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina CLEM (método A): masa hallada (M+, 317,0), Tr (min): 3,52, % de área -98,64 (máx.), 98,80 (254 nm);</p>	<10

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre Datos analíticos	Cl ₅₀ GCN2 [µM]
	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 9,95 (s, 1H), 9,84 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,96 (m, 2H), 8,73 (m, 1H), 8,25(d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,26 (s, 6H)	
"E7"	 <p>[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina Masa hallada (M+, 434,0), Tr (min): 3,76</p>	<10
"E8"	 <p>(1-bencil-1H-indazol-6-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina CLEM (método A): masa hallada (M+, 418,0), Tr (min): 4,99, % de área -92,70 (máx.), 93,19 (254 nm); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 8,93 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,30 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (m, 6H), 5,59 (s, 2H)</p>	<10
"E9"	 <p>(1-bencil-1H-indazol-6-il)-(8-tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina Masa hallada (M+, 424,0), Tr (min): 4,20</p>	<10
"E10"	 <p>(3,4-dimetoxi-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina</p>	<10

Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de Syk, Zap70, BTK, KDR, cSrc de algunos compuestos representativos de fórmula I según la reivindicación 1 y ejemplos de referencia

ES 2 614 128 T3

Compuesto N.º	Cl ₅₀ (ensayo celular BLNK)	Cl ₅₀ Syk (ensayo enzimático)	Cl ₅₀ Zap70	Cl ₅₀ BTK	Cl ₅₀ KDR	Cl ₅₀ cSRC
"B1"		C	B		C	
"B2"		C				C
"B3"						
"B5"		C	C			
"B6"		C	C			
"B7"		B				
"B8"						
"B9"		C				
"C1"		B	C		A	
"C2"		B				
"C3"						
"C4"		B			B	B
"C5"						
"C6"		C		C	C	C
"C7"		B				
"C8"		A		C	A	
"C9"		B			C	
"C10"		B			B	
"C11"		C			C	C
"C12"		C				
"C13"		B	C		B	C
"C14"		C	C	C	C	C
"C15"		B			C	
"C16"		A				
"C17"		B			C	
"C18"		A	C			
"C19"	C	A	C	C	B	B
"C20"		B			C	C
"C21"		B	C		B	
"C22"		C			B	C
"C23"		B	C		B	C
"C24"		B	C	C		
"C25"		C	C		C	
"C26"		B	B			
"C27"		B	C			
"C28"		C			B	C
"C29"		C			C	C
"C30"		C			C	C
"C32"		C	C		C	C
"C33"		C			C	C
"C34"		C	C		C	C
"C35"		C	C		C	C
"C36"		C	C		C	C
"C37"		C			C	
"C38"		C			C	C
"C39"		C			C	C
"C40"		C			C	C
"C41"		C	C		C	
"C42"		C	B		C	C
"C43"			C		C	
"C44"		C	C			
"C45"		C			C	
"C46"		C			C	C
"C47"		C	C		C	C
"C48"		C	B		C	C
"C49"		C			C	
"C50"		C	C		C	
"C51"			B		C	
"C52"			C		C	
"C53"		C			C	

ES 2 614 128 T3

Compuesto N.º	Cl ₅₀ (ensayo celular BLNK)	Cl ₅₀ Syk (ensayo enzimático)	Cl ₅₀ Zap70	Cl ₅₀ BTK	Cl ₅₀ KDR	Cl ₅₀ cSRC
"C54"		C				
"C56"		C			C	
"C57"		C			C	
"C60"			C			
"C68"		C				
"C71"		C				
"C73"		C				
"C75"			C			
"C76"		C	C			
"C77"		C	C			
"C78"		C	C			
"C79"		C	B			
"C80"		C	B			
"C81"		C	C			
"C82"			C			
"C84"			C			
"C85"			B			
"C86"			C			
"C87"			C			
"C88"			C			
"C114"		A			B	B
"C254"		B				
"C256"		A	C		B	B
"C260"		A				
"C261"	C	A	C		A	B
"C262"		B				
"C264"		A	C			B
"C265"	C	A	B		A	B
"C268"	C	A	B		A	B
"C269"		A	B		A	B
"C272"	C	A	B		A	B
"C274"		B				
"C277"		A			A	B
"C284"	C	A				
"C253"	C	A			A	B
"C263"		C	C			
"C276"		A			A	B
"C293"		B				
"C300"		A	C		B	B
"C301"		A	C		B	B
"C303"		A	A		B	A
"D1"	C	A			B	B
"D2"		A	C		A	B
"D3"		A	C		A	B
"D6"		B	C		B	B
"D10"	C	A	C		A	A
"D15"	C	A	C		B	B
"D18"	C	A	C		B	B
"D21"		B	C		C	C
"D23"	C	A	C		B	A

Cl₅₀: <0,3 µM=A 0,3-0,3 µM=B 3-50 µM=C

Los compuestos según la reivindicación 1 mostrados en la tabla 1 son compuestos preferidos particularmente según la invención.

5 Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

5 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua destilada dos veces a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de manera estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Disolución

15 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta el pH a 6,8, se lleva la disolución hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

20 **Ejemplo D: Ungüento**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

25 **Ejemplo E: Comprimidos**

Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

30 **Ejemplo F: Grageas**

De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

35 **Ejemplo G: Cápsulas**

Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

40 **Ejemplo H: Ampollas**

45 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua destilada dos veces, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

Lista de secuencias

- 50 <110> Merck Patent GmbH
- <120> Derivados de triazolopirazina
- <130> P10/162-ve/ms
- 55 <140> PCT/EP2011/003830
- <141> 2011-07-29
- <150> EP 10008927.5
- <151> 2010-08-27
- 60 <160> 8
- <170> PatentIn versión 3.5
- 65 <210> 1
- <211> 14

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Péptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) .. (1)
 10 <223> Xaa = Biotina-Aha-Aha; Aha = ácido aminohexanoico

<400> 1

Xaa Lys Glu Asp Pro Asp Tyr Glu Trp Pro Ser Ala Lys Lys
1 5 10

15 <210> 2
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido

<220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa= Biotina-Aha-Aha; Aha=Ácido aminohexanoico

<400> 2

30 **Xaa Lys Glu Asp Pro Asp Tyr Glu Trp Pro Ser Ala Lys Lys Lys**
1 5 10 15

<210> 3
 <211> 14
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa=Biotina-Aha-Aha; Aha=Ácido aminohexanoico

45 <400> 3

Xaa Glu Glu Pro Leu Tyr Trp Ser Phe Pro Ala Lys Lys Lys
1 5 10

50 <210> 4
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) .. (1)
 60 <223> Xaa=Biotina-Aha-Aha; Aha=Ácido aminohexanoico

<400> 4

Xaa Glu Asp Pro Ile Tyr Glu Phe Leu Pro Ala Lys Lys Lys
1 5 10

5 <210> 5
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa=Biotina-Aha-Aha; Aha=Ácido aminohexanoico

<400> 5

Xaa Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly
1 5 10

20 <210> 6
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa=Biotina-Aha-Aha; Aha=Ácido aminohexanoico

35 <400> 6

Xaa Ser Ile Glu Ser Asp Ile Tyr Ala Glu Ile Pro Asp Glu Thr Leu
1 5 10 15

Arg Arg

40 <210> 7
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa=Biotina-Aha-Aha; Aha=Ácido aminohexanoico

<400> 7

Xaa Glu Ala Ile Tyr Ala Ala Pro Phe Ala Lys Lys Lys
1 5 10

55 <210> 8
 <211> 17

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Péptido

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1) .. (1)
10 <223> Xaa=Biotina-Aha-Aha; Aha=Ácido aminohexanoico

<400> 8

Xaa Gly Pro Lys Gly Thr Gly Tyr Ile Lys Thr Glu Leu Ile Ser Val
1 5 10 15

Ser

15

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

N.º	Nombre y/o estructura
"C1"	(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-m-tolil-amina
"C2"	8-(1,3-tiazol-5-il)-N-[3-(trifluorometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina
"C3"	(8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina
"C4"	(3,5-dimetil-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C5"	(1-bencil-1H-indazol-6-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C6"	2,2-difluoro-6-(8-tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
"C7"	(3,5-dimetil-fenil)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C8"	(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C9"	(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina
"C10"	fenil-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C11"	(3,5-dimetil-fenil)-[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C12"	[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3-trifluorometil-fenil)-amina
"C13"	[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-m-tolil-amina
"C14"	fenil-(8-tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C15"	[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetil-fenil)-amina
"C16"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C17"	[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-m-tolil-amina
"C18"	[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-fenil-amina
"C19"	(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C20"	(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina
"C21"	(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-m-tolil-amina
"C22"	fenil-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C23"	[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C24"	(1-bencil-1H-indazol-6-il)-(8-tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C25"	[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C26"	(1-bencil-1H-indazol-6-il)-[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C27"	(1-bencil-1H-indazol-6-il)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C28"	N ² -(3,5-dimetil-fenil)-N ⁸ -(3-morfolin-4-il-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C29"	N ⁸ -(2-amino-etil)-N ² -(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C30"	N ² -(3,5-dimetoxi-fenil)-N ⁸ -[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C31"	N ⁸ -(2-amino-ciclohexil)-N ² -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C32"	N ⁸ -(3-metoxi-propil)-N ² -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C33"	N ⁸ -(3-dimetilamino-propil)-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C34"	N ⁸ -(2-amino-etil)-N ² -(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C35"	N ⁸ -(3-dimetilamino-propil)-N ² -(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C36"	N ² -(3,5-dimetil-fenil)-N ⁸ -[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina

ES 2 614 128 T3

N.º	Nombre y/o estructura
"C37"	N ² -(3,5-dimetil-fenil)-N ⁸ -(3-metoxi-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C38"	N ² -(3,5-dimetoxi-fenil)-N ⁸ -(3-dimetilamino-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C39"	N ² -(3,5-dimetoxi-fenil)-N ⁸ -(3-morfolin-4-il-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C40"	N ² -(3,5-dimetoxi-fenil)-N ⁸ -(3-metoxi-propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C41"	N ⁸ -(2-amino-etil)-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C42"	N ⁸ -(3-morfolin-4-il-propil)-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C43"	N ⁸ -[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C44"	N ⁸ -(3-metoxi-propil)-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C45"	N ⁸ -(2-amino-etil)-N ² -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C46"	N ⁸ -(3-dimetilamino-propil)-N ² -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C47"	N ⁸ -(3-morfolin-4-il-propil)-N ² -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C48"	N ⁸ -[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-N ² -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C49"	N ⁸ -(2-amino-etil)-N ² -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C50"	N ⁸ -(3-Dimetilamino-propil)-N ² -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C51"	N ⁸ -(3-morfolin-4-il-propil)-N ² -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C52"	N ⁸ -[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-N ² -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C53"	N ⁸ -(3-metoxi-propil)-N ² -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C54"	N ⁸ -(2-amino-ciclohexil)-N ² -(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C55"	N ⁸ -(2-amino-ciclohexil)-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C56"	N ⁸ -(2-amino-ciclohexil)-N ² -(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C57"	N ⁸ -(2-amino-ciclohexil)-N ² -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C58"	N ⁸ -[3-cloro-4-[(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tio]fenil]-N ² -(3,5-dimetil-fenilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C59"	6-[(2-[(3,5-dimetilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il)amino]-2,2-difluoro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
"C60"	6-[2-(3,5-dimetil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino]-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -pirido[3,2- <i>b</i>][1,4]oxazin-3-ona
"C61"	N ⁸ -(1-bencil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-N ² -(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C62"	N ² ,N ⁸ -bis-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C63"	N ⁸ -(1-bencil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-N ² -(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C64"	N ² -(3,5-dimetil-fenil)-N ⁸ -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C65"	N ⁸ -[3-cloro-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-N ² -(3,5-dimetoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C66"	6-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino]-2,2-difluoro-4 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-3-ona
"C67"	N ² -(3,5-dimetoxi-fenil)-N ⁸ -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C68"	N ⁸ -[3-cloro-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-N ² -(3-trifluorometilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C69"	2,2-difluoro-6-[2-(3-trifluorometil-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino]-4 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-3-ona

ES 2 614 128 T3

N.º	Nombre y/o estructura
"C70"	N ⁸ -(1-bencil-1H-indazol-6-il)-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C71"	2,2-difluoro-6-(2-m-tolilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
"C72"	N ⁸ -(1-bencil-1H-indazol-6-il)-N ² -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C73"	N ² -m-tolil-N ⁸ -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C74"	2,2-difluoro-6-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
"C75"	N ⁸ -(1-bencil-1H-indazol-6-il)-N ² -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C76"	N ² -fenil-N ⁸ -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C77"	N ² -[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-N ⁸ -(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C78"	N ² -[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-N ⁸ -(3,5-dimetoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C79"	N ² -[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-N ⁸ -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C80"	N ² -[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-N ⁸ -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C81"	N ² -(1-bencil-1H-indazol-6-il)-N ⁸ -(3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C82"	N ² -(1-bencil-1H-indazol-6-il)-N ⁸ -(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C83"	N ² -(1-bencil-1H-indazol-6-il)-N ⁸ -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C84"	N ² -(1-bencil-1H-indazol-6-il)-N ⁸ -m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C85"	N ² -(1-bencil-1H-indazol-6-il)-N ⁸ -fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C86"	N ⁸ -(3,5-dimetil-fenil)-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C87"	N ⁸ -(3,5-dimetoxi-fenil)-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C88"	N ⁸ -fenil-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"C114"	[8-(3-aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina
"C253"	[8-(3-aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"C254"	[8-(3-aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina
"C256"	2-{4-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo
"C257"	2-metil-2-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-propionitrilo
"C258"	2-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo
"C260"	(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C261"	(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C262"	(6-metoxi-piridin-3-il)-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C263"	5-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona
"C264"	(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-quinolin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C265"	(4-morfolin-4-il-fenil)-(8-quinolin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina

ES 2 614 128 T3

N.º	Nombre y/o estructura
"C266"	(6-metoxi-piridin-3-il)-(8-quinolin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"C267"	5-(8-quinolin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona
"C268"	3-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol
"C269"	3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol
"C270"	3-[2-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol
"C272"	N-{3-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-metanosulfonamida
"C273"	N-{3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-metanosulfonamida
"C274"	N-{3-[2-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-metanosulfonamida
"C276"	3-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida
"C277"	3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida
"C278"	3-[2-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida
"C280"	4-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida
"C281"	4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida
"C282"	4-[2-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzamida
"C284"	(8-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina
"C286"	(8-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina
"C288"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(2-fenoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C289"	(4-morfolin-4-il-fenil)-[8-(2-fenoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C290"	(6-metoxi-piridin-3-il)-[8-(2-fenoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C292"	[8-(3-amino-2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina
"C293"	[8-(3-amino-2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"C294"	[8-(3-amino-2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina
"C295"	5-[8-(3-amino-2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"C296"	4-terc-butil-N-{3-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2-metilfenil}-benzamida
"C297"	N-{3-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida
"C298"	4-terc-butil-N-{2-metil-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-benzamida
"C299"	N-{2-metil-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida
"C300"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C301"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C303"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(1H-indazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"C304"	(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-etoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D1"	(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"D2"	[8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

ES 2 614 128 T3

N.º	Nombre y/o estructura
"D3"	[8-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"D4"	(4-morfolin-4-il-fenil)-(8-quinoxalin-6-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D5"	[8-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"D6"	1-metoxi-3-(4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirazol-1-il)-propan-2-ol
"D7"	[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"D8"	2-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenol
"D9"	{8-[1-(2,2-dimetoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"D10"	[8-(1H-indol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"D11"	[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-quinoxalin-6-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D12"	5-{8-[1-(2,2-dimetoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona
"D13"	4-[4-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-3-ona
"D14"	{8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"D15"	[8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina
"D16"	(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D17"	5-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"D18"	[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"D19"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"D20"	{8-[4-(2-amino-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina
"D21"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"D22"	N8-bencil-N2-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"D23"	[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D24"	1-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-4-ol
"D25"	(4-morfolin-4-il-fenil)-[8-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"D26"	N2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N8-metil-N8-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"D27"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"D28"	2-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirazol-1-il}-etanol
"D29"	(4-morfolin-4-il-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D30"	(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D31"	5-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona
"D32"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(2-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"D33"	5-[8-(2-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"D34"	{8-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

ES 2 614 128 T3

N.º	Nombre y/o estructura
"D35"	(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-quinolin-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D36"	(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(2-isopropil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"D37"	5-{8-[1-(2-hidroxil-3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona
"D38"	{8-[2-(4-etoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"D39"	(3,5-dimetoxi-fenil)-{8-[2-(4-etoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D40"	(4-morfolin-4-il-fenil)-[8-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"D41"	(8-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-amina
"D42"	éster 2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenílico del ácido metanosulfónico
"D43"	ácido 3-[2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzoico
"D44"	N2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N8-(tetrahidro-piran-4-il-metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"D45"	[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[8-(pirido[2,3-b]pirazin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D46"	N2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N8-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"D47"	(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D48"	N2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N8,N8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"D49"	(3,5-dimetoxi-fenil)-{8-[2-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D50"	(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-piperazin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"D51"	4-[2-(3,5-dimetoxi-fenil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperazin-1-carbaldehído
"D52"	[8-(7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[3,5-dimetoxifenil]-amina
"D53"	[8-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[3,5-dimetoxi-fenil]-amina
"D54"	N2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N8-metil-N8-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,8-diamina
"E1"	(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina
"E2"	(3,5-dimetil-fenil)-[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"E3"	[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[3-trifluorometil-fenil]-amina
"E4"	[8-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-m-tolil-amina
"E5"	[8-(3,5-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[3,5-dimetil-fenil]-amina
"E6"	(3,5-dimetil-fenil)-(8-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"E7"	[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il-sulfanil)-fenil]-[8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"E8"	(1-bencil-1H-indazol-6-il)-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"E9"	(1-bencil-1H-indazol-6-il)-(8-tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

3. Compuestos según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de estados inflamatorios, estados inmunológicos, estados autoinmunitarios, estados alérgicos, estados reumáticos, estados trombóticos, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y estados metabólicos, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.
- 5
4. Compuestos según la reivindicación 3, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, PTI, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama y melanoma maligno.
- 10
5. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.
6. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- 15
- a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones,
- y
- b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.