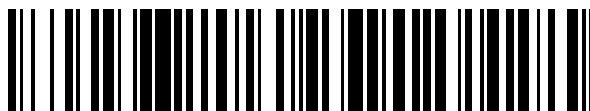


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 451**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2013 PCT/EP2013/000189**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13124026**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2013 E 13700849 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2817310**

54 Título: **2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazinas 8-sustituidos como inhibidores de la SYK tirosina quinasa e inhibidores de la serina quinasa GCN2**

30 Prioridad:

21.02.2012 EP 12001153

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DEUTSCH, CARL;
KUHN, DANIEL;
ROSS, TATJANA y
BURGDORF, LARS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 674 451 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

2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazinas 8-sustituidos como inhibidores de la SYK tirosina quinasa e inhibidores de la serina quinasa GCN2.

Antecedentes de la invención

- 5 La invención tiene el objetivo de encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

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

15 Debido a que las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluidos el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son objetivos atractivos para la intervención terapéutica para diversos estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en el que las proteínas quinasas desempeñan un papel fundamental son procesos celulares asociados con numerosas condiciones de enfermedades, tales como pero no limitadas a cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con ellas, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

20 Uno de los eventos clave en la ruta de señalización después de la activación de los mastocitos es la activación de la tirosina quinasa Syk. Los mastocitos desempeñan un papel crítico en el asma y los trastornos alérgicos mediante la liberación de mediadores proinflamatorios y citoquinas. 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 eventos de señalización que dan como resultado la liberación de mediadores, que incluyen histamina, proteasas, leucotrienos y citoquinas. Estos mediadores causan una mayor permeabilidad vascular, producción de moco, broncoconstricción, degradación del tejido e inflamación, desempeñando así un papel clave en la etiología y los síntomas del asma y los trastornos alérgicos. La Syk quinasa actúa como un iniciador central de todas las señales posteriores que conducen a la liberación del mediador. El papel crítico de Syk quinasa en la ruta de señalización se demostró mediante la inhibición completa de la liberación del mediador por una proteína que contiene los dominios SH2 de Syk quinasa que funcionaba como un inhibidor de Syk quinasa (JATaylor et al, Molec y Cell Biol, 15). : 4149 - 4157 (1995).

30 Syk (La tirosina quinasa del bazo) es una tirosina quinasa no receptora de 72 kDa que pertenece a la subfamilia de tirosina quinasas intracelulares que comprende ZAP70, Pyk2, Abl, Tie2, KDR y HER, entre otros. Syk es una importante reguladora de la señalización de FcR (FcγRI, II, III, FcεRI, FcαR) y BCR y se expresa en todo el linaje hematopoyético, así como en fibroblastos, osteoclastos, hepatocitos, células epiteliales y neuronales. Además del dominio quinasa C terminal, SYK exhibe dos dominios SH2 y más de 10 sitios de autofosforilación¹.

35 Por medio de sus dos dominios SH2, SYK se recluta específicamente para ITAM fosforilados (Motivos de Activación basados en Tirosina de Inmunoreceptor presentes en inmunorreceptores tales como FcγRI, IIA, IIIA, FcαR, FcεRI y BCR, expresados por monocitos, macrófagos, mastocitos, neutrófilos y células B) y específicamente media la señalización de inmunorreceptores desencadenada por la activación de esos receptores en mastocitos, células B, macrófagos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, células NK, plaquetas de células DC y osteoclastos^{1,2}.

40 Tras el entrecruzamiento de BCR, los residuos de tirosina en los motivos ITAM de la cola citosólica de Igα/Igβ se fosforilan por la familia Src de quinasas Lyn, generando sitios de acoplamiento para SYK que, por lo tanto, se recluta en el inmunocomplejo de BCR. SYK es entonces fosforilada y activada por la familia Src de quinasa Lyn. Tras la activación, SYK fosforilará la proteína adaptadora BLNK permitiendo su interacción tanto con BTK como con PLCγ₂ a través de sus respectivos dominios SH2. SYK fosforilada -y así activada- BTK a su vez fosforilará y activará PLCγ₂ que conduce a la formación de IP₃, movilización de Ca²⁺, PKC y activación de MAPK y consiguiente activación del factor de transcripción NFAT, AP-1 y NFκB, dando como resultado activación y expresión del marcador de superficie, liberación de citoquinas, supervivencia y proliferación de células B³. En los mastocitos, FcεRI activado por alergen se fosforila por LYN y FYN y recluta SYK, que a su vez es fosforilada por LYN y se autofosforila además, volviéndose completamente activado. SYK activada fosforila las dos moléculas adaptadoras NTAL y LAT creando más sitios de acoplamiento para SH2 que contienen proteínas tales como PLCγ₁, vav, y la subunidad reguladora p85 de PI3K, lo que produce la desgranulación de los mastocitos y la producción de citoquinas⁴. El papel crítico de las Syk en la transducción de señal de los mastocitos se confirma por 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 los osteoclastos por la integrina α_vβ₃, SYK se fosforila, muy probablemente por c-Src, en un mecanismo dependiente de DAP-12/FcγRII, lo que lleva a la fosforilación de SPL-76 y Vav3 y la posterior reorganización del citoesqueleto. Los osteoclastos deficientes en SYK son inactivos y muestran una reorganización defectuosa del citoesqueleto. En correlación con esto, los embriones deficientes en SYK muestran una masa esquelética defectuosa^{7,8}.

La activación de las células B mediada por BCR en los ganglios linfáticos, así como la activación mediada por FcR de células dendríticas, monocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos en las articulaciones, son componentes

5 esenciales de los mecanismos pato-fisiológicos celulares que tienen lugar durante la artritis reumatoide (RA). Por otra parte, la activación de los osteoclastos conduce a la destrucción del hueso y el cartílago, que son características de esta patología⁹. Por lo tanto, la señalización de SYK debe desempeñar 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 R406 disponible por vía oral - desarrollado por Rigel - indujo una mejora significativa de las puntuaciones clínicas y redujo significativamente las concentraciones séricas de citoquinas, así como la erosión ósea, en un modelo murino de RA^{11,12}. Además, este inhibidor ha demostrado eficacia (mejora de las puntuaciones ACR) y buena tolerabilidad en estudios de Fase II de RA en humanos^{13,14,15}.

10 En SLE las células B contribuyen esencialmente hacia la patogénesis a través de la producción de autoanticuerpos que da como resultado la formación de complejos inmunes, la estimulación de los receptores Fc y finalmente una activación excesiva y crónica de la inflamación. En un modelo murino de SLE, el tratamiento con un inhibidor de Syk dio como resultado una reducción del número de centros germinales con cambio de clase, zona marginal, células B recién formadas y foliculares y, por lo tanto, en efectos atenuantes de la enfermedad¹⁸.

15 Aunque las señales de TCR son transmitidas por la tirosina quinasa ZAP-70 intracelular en timocitos y células T ingenuas, varios estudios indican que las células T efectoras diferenciadas, tales como las involucradas en la fisiopatología de la esclerosis múltiple (MS) o el lupus eritematoso sistémico (SLE), muestran una subregulación de la cadena TCRzeta y una sobreexpresión concomitante de la cadena TCR/CD3 y su interacción con FcRγ. Esos estudios muestran que el complejo TCR/CD3/FcRγ en células efectoras recluta y activa Syk, en lugar de ZAP-70, tirosina quinasa. Este cambio fisiológico en la señalización de TCR ocurre exclusivamente en células T^{16,17,18}

20 efectoras, y no ingenuas o de memoria. No sorprende, entonces, que los inhibidores de SYK hayan demostrado retrasan la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia en modelos murinos de SLE^{17,18,19,20,21}.

Los inhibidores de SYK también pueden encontrar un uso en el asma, la alergia, la esclerosis múltiple y otras enfermedades como la púrpura trombocitopénica y los linfomas de células T o B^{1,10,14,22-35}.

25 El tratamiento de ratones NZB/W previamente enfermos con un inhibidor de Syk prevenido previno el desarrollo de enfermedad renal demostrada por la reducción de la esclerosis glomerular, el daño tubular, la proteinuria y los niveles de BUN¹⁸.

Referencias

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).
- 30 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, Secuencia conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* 203, 200-215 (2005).
- 35 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).
- 40 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).
- 45 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).
- 50 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).

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).
- 5 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).
- 10 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).
- 15 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).
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.
- 20 22. Smith, J., et al. A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21, 231-236.
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 FcepsilonRI-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).
- 25 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.
- 30 27. Gao, C., et al. Eptifibatid-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require Fc gammaRIIIa and the integrin beta3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* 119, 504-511 (2009).
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).
- 35 30. Ponzoni, M., et al. Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010).
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).
- 40 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).
- 45 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).

Además de los mastocitos, Syk se expresa en otras células hematopoyéticas, incluidas las células B, donde se cree que desempeña un papel esencial en la transducción de señales requeridas para la transición de células B inmaduras

a células B recirculantes maduras (M. Turner et al, Immunology Hoy, 21: 148 (2000). Se informa que las células B juegan un papel importante en algunas condiciones inflamatorias tales como el lupus (OT Chan et al., Immunological Rev, 169: 107-121 (1999) y artritis reumatoide (A. Gause). et al, Biodrugs, 15 (2): 73 - 79 (2001).

5 También se informó que Syk era un elemento de la cascada de señalización en beta-amiloide y fibrillas de priones que conducen a la producción de productos neurotóxicos (CK Combs et al., J. Neurosci, 19: 928-939 (1999). Adicionalmente, un inhibidor de Syk bloqueó la producción de estos productos neurotóxicos. Así, 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 importante en la progresión maligna. Se descubrió que una proteína de fusión TEL-Syk
10 transforma las células hematopoyéticas lo que sugiere un papel en la patogénesis de las malignidades hematopoyéticas. Por lo tanto, los derivados de furopiridina pueden ser útiles en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer.

Otras proteínas tirosina quinasas implicadas en malignidades hematológicas incluyen ABL (ABLI), ARG (ABL2), PDGFβ3R, PDGFαR, JAK2, TRKC, FGFR1, FGFR3, FLT3 y FRK.

15 Las Janus quinasas (JAK) son una familia de tirosina quinasas que consiste de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK juegan un papel crítico en la señalización de citoquinas. Los sustratos corriente abajo de la familia JAK de quinasas incluyen las proteínas transductoras y activadoras de la transcripción (STAT). La señalización de JAK/STAT ha sido implicada en la mediación de muchas respuestas inmunes anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y
20 esclerosis múltiple, así como en malignidades sólidas y hematológicas tales como leucemia y linfomas (para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta JAK/STAT, véase Frank, Mol. Med. 5, 432: 456 (1999), y Seidel et al., Oncogene 19, 2645-2656 (2000). JAK2 es un objetivo bien validado con gran potencial en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos (MPD), que incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico y enfermedad sistemática de mastocitos.

La tirosina quinasa 3 similar a Fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (quinasa hepática fetal 2) y STK-1 (quinasa de células madre 1), desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. El receptor de FLT3 quinasa 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
30 mielogenosos y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Adicionalmente, la enzima también se puede encontrar en células de pacientes con leucemia mielógena crónica en crisis de blastos linfoides. Se ha informado que FLT3 quinasa está mutada en 30% de la leucemia mieloide aguda (AML) y también en un subconjunto de leucemia linfoblástica aguda (ALL) (Gilliland et al, Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt et al. Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones de activación más comunes en FLT3 son duplicaciones internas en tándem dentro de la región yuxtamembrana, mientras que las mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en el dominio de la quinasa son menos comunes. Algunas de estas mutantes FLT3 quinasas son constitutivamente activas. Las mutaciones FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati et al., Blood, 104, 11 (2004). Se están desarrollando más de una docena de inhibidores de FLT3 conocidos y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra la AML (Levis et al. Int. J. Hematol, 52, 100 - 107 (2005).

40 Se ha informado que algunos de los inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son efectivos para inducir apoptosis en líneas celulares con mutaciones activadoras de FLT3 y prolongan 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).

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

La síntesis de compuestos pequeños que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales mediante tirosina quinasas en particular Syk es, por lo tanto, deseable y un objetivo de la presente invención.

Además, el objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de
50 artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, ITP, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama y melanoma maligno. Sorprendentemente, se han identificado furopiridinas que inhiben selectivamente SYK, BTK, KDR, Src, Zap70, Fak, Pyk2, FIt3 o Jak o inhiben una selección de estas quinasas.

Además, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 inhiben la serina quinasa GCN2.

55 Muchas estrategias de tratamiento del cáncer de tumores sólidos se centran en la extirpación quirúrgica de la masa tumoral en la medida de lo posible y la subsiguiente erradicación de cualquier célula tumoral residual mediante radioterapia y quimioterapia con agentes citotóxicos o inhibidores que se dirigen más específicamente a las rutas de las células cancerosas. Sin embargo, el éxito de tal enfoque es limitado y, a menudo, no persiste. Esto se debe principalmente a la estrecha ventana terapéutica para tales agentes citotóxicos (especificidad y efectos colaterales) y a la capacidad de las llamadas de cáncer para adaptarse a la presión selectiva aplicada por citotóxicos u otros agentes

inhibidores. La supervivencia de un pequeño número de células tumorales (madre) que adquirieron resistencia al tratamiento inicial puede ser suficiente para sembrar el recrecimiento de un tumor. En la mayoría de los casos, estas recaídas son más difíciles de tratar en comparación con las de los tumores iniciales. Como consecuencia, el objetivo más exitoso de las células tumorales puede requerir el objetivo de la supervivencia múltiple y el mecanismo de escape de las células tumorales en paralelo (Muller y Prendergast 2007).

El desarrollo de tumores malignos se acompaña de una importante acumulación de la fisiología celular. Durante este proceso, las células cancerígenas adquieren varias cualidades que son la base para la inmortalización o la insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento. Además, las células tumorales también modifican la interacción con el microambiente y más allá. Esta última área incluye las estrategias de las células tumorales para escapar de la vigilancia inmunológica (Muller y Prendergast 2007). La vigilancia inmune limita el crecimiento maligno pero también proporciona una presión selectiva que desencadena la evolución de mecanismos para evadir la respuesta inmune según lo revisado por [Dunn et al. 2004]. Básicamente, se ha observado con frecuencia que la ablación de la inmunidad de las células T es suficiente para aumentar la incidencia del tumor [Shankaran et al. 2001] y se cree que el escape inmune está afectando la latencia del tumor frente a la progresión, promoviendo la invasión y la metástasis e impacta negativamente en la respuesta terapéutica.

Varios estudios mecanísticos descubrieron que el escape inmunitario tiene una interfaz importante con las alteraciones metabólicas dentro del microambiente tumoral. Aquí papeles importantes en la mediación de la tolerancia inmune a los 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 and Zanovello, 2005; Muller et al., 2005b; Muller y Prendergast, 2007; Munn y Mellor, 2007; Popovic et al., 2007).

IDO es una oxidorreductasa monocaténaria que cataliza la degradación de triptófano a kinurenina. IDO no es responsable de catabolizar el exceso de triptófano en la dieta, 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 una concentración sérica significativamente alterada de triptófano o catabolitos, y esto se correlacionó con la IDO, que comúnmente se encuentra elevada en los tumores y los ganglios linfáticos que drenan. De acuerdo con varias publicaciones, la sobreexpresión de IDO está asociada con una pobre prognosis en el cáncer [Okamoto et al 2005; Brandacher et al, 2006].

Las células T parecen ser preferentemente sensibles a la activación de IDO, de tal manera que cuando son sometidas a carencia de triptófano no pueden dividirse y, como resultado, no pueden ser activadas por un antígeno que se les presenta. Munn y Mellor y sus colegas, revelaron que IDO modula la inmunidad al suprimir la activación de las células T y al crear tolerancia periférica a los antígenos tumorales (Mellor y Munn, 2004). Estos mecanismos abarcan la subversión de las células inmunes reclutadas por la célula tumoral a su microambiente inmediato o a los nódulos linfáticos que drenan tumores. Aquí los antígenos tumorales que fueron sometidos a carencia por las células que presentan antígeno se presentan cruzados al sistema inmune adaptativo. Además de ser directamente toleragénicos, los DC maduros tienen la capacidad de expandir las células T reguladoras (Tregs) [Moser 2003].

Además del catabolismo del triptófano, la conversión de la arginina se incrementa en un microambiente condicionado por tumores, y numerosos informes indican un papel de la activación de las arginasas durante el crecimiento y desarrollo del tumor. En las células mieloides infiltrantes de tumor, la arginina es convertida 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) en citrulina y óxido nítrico (NO). El aumento de la actividad de ARG se observa frecuentemente en pacientes con cáncer de colon, mama, pulmón y próstata [Cederbaum 2004] que se correlaciona con la sobreexpresión de ARG y NOS en el cáncer de próstata [Keskinege et al. 2001, Aaltoma et al. 2001, Wang et al. 2003]. Se demostró que la actividad de ARG en macrófagos infiltrantes afecta las respuestas de células T específicas de antígeno y la expresión del receptor CD3. Además, la actividad acumulativa de ARG y NOS en las células mieloides asociadas a tumores puede generar señales inhibitorias para los linfocitos T específicos de antígeno que eventualmente conducen a la apoptosis [Bronte 2003 a; 2003b].

Ambos, la IDO y el mecanismo relacionado con ARG se fusionan en el punto de detección de la concentración agotada de la concentración de aminoácidos respectiva. Durante la privación de aminoácidos, la eIF2 quinasa EIF2AK4 denominada control general no deprimible 2 (GCN2) está interactuando con el tARN desacetilado que se acumula intracelularmente. Como consecuencia, se supone que el GCN2 cambia de una conformación autoinhibida a una activa y se activa adicionalmente por autofosforilación. Entonces, la única proteína de sustrato conocida, 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 general dependiente de Cap y por esto la producción de proteína correspondiente. Por otro lado, esto induce la expresión específica de los genes diana relacionados con el estrés principalmente mediante la iniciación independiente de Cap a través del factor de transcripción activador 4 (ATF4). Expresando las respectivas proteínas de respuesta al estrés, 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 mediante la transcripción del factor de transcripción proapoptótico, proteína homóloga de proteína de unión a CCAAT/potenciador (CHOP) [Oyadomari 2004]. Se demostró que la inanición por triptófano desencadena una ruta de señalización de estrés dependiente de GCN2 en las células T que altera la fosforilación de eIF2a y la iniciación de la traducción que conduce a la detención del crecimiento celular (Munn et al., 2005). Sharma,

et al. [2007] publicó sobre la activación directa inducida por IDO y dependiente de GCN2 de Tregs maduras. De manera similar, Fallarino et al [2006] encontraron una conversión dependiente de GCN2 de células CD4+CD25- a células Tregs CD25 + FoxP3 + que producen IL-10 y THFβ. Rodríguez et al. [2007] identificó que la activación de la ruta GCN2 vía triptofano o depleción de arginina en combinación con la señalización de TCR conduce a la subregulación de la cadena CD3ζ, la detención del ciclo celular y la anergia.

De manera importante, la ruta de GCN2 no solo es importante para el escape inmunitario tumoral, sino que también desempeña un papel activo en la modulación directa de la supervivencia del tumor. Ye et al [2010] encontraron que el factor de transcripción antes mencionado ATF4 está sobreexpresado en tumores sólidos humanos, lo que sugiere una función importante en la progresión tumoral. La privación de aminoácidos y glucosa son tensiones típicas que se encuentran en tumores sólidos y activan la ruta de GCN2 para sobreregular los genes diana de ATF4 implicados en la síntesis y el transporte de aminoácidos. La activación/sobreexpresión de GCN2 y el aumento de fosfo-eIF2a se observaron en tumores humanos y de ratón en comparación con tejidos normales y la abrogación de ATF4 o expresión de GCN2 inhibió significativamente el crecimiento tumoral in vivo. Se concluyó que la ruta GCN2-eIF2a-ATF4 es crítica para mantener la homeostasis metabólica en las células tumorales.

En general, la biología actual hace que una interferencia con la ruta ARG/IDO sea atractiva para frenar el escape inmunitario tumoral mediante un mecanismo adaptativo. La interferencia de la función de GCN2 es aquí de particular interés, ya que es un punto de fusión de las dos vías, la IDO y ARG, así como también proporciona oportunidades adicionales para impedir el metabolismo tumoral directamente.

Varios inhibidores de la ruta ya se consideran moduladores inmunes. Estos inhibidores abordan principalmente 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 de s.c. 3LL Carcinoma de pulmón [Rodríguez 2004]. Se ha informado que las aspirinas donadoras de NO como NCX 4016 (3-(nitrooximetil) fenil éster) de ácido 2-(acetiloxi)benzoico) interfieren con las actividades enzimáticas inhibitorias de las células mieloides. La aspirina NO administrada por vía oral normalizó el estado inmunitario de los huéspedes portadores de tumores, aumentó el número y la función de los linfocitos T específicos de antígenos tumorales y mejoró la efectividad preventiva y terapéutica de la inmunidad antitumoral provocada por la vacunación contra el cáncer (DeSanto 2005). El substrato analógico 1 metil-triptófano (1 MT) y moléculas relacionadas se han utilizado ampliamente para direccionar a IDO en el contexto del cáncer y otros entornos. Estudios de 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 la regresión tumoral en varios modelos tumorales, lo que sugiere solamente una eficacia antitumoral moderada cuando se aplicó inhibición de IDO como monoterapia. Por el contrario, el tratamiento combinatorio con 1 MT y una variedad de agentes quimioterapéuticos citotóxicos provocó la regresión de los tumores establecidos MMTV-neu/HER2, que respondieron pobremente a cualquier terapia de agente único [Muller et al 2005a]. La inmunodepleción de células T CD4+ o CD8+ de los ratones, antes del tratamiento abolió la eficacia combinatoria observada en este modelo, confirmando la expectativa de que 1 MT actuó indirectamente a través de la activación de la inmunidad antitumoral mediada por células T. La demostración de que 1 MT carece de actividad antitumoral en ratones que son genéticamente deficientes para IDO [Hou et al., 2007] proporcionó evidencia importante de que la orientación de IDO es esencial para la acción de 1 MT.

La inhibición de GCN2 permitiría combinar las dos ramas de la ruta de la inmunoección inducida por la inanición de aminoácidos y reduciría las opciones para que el tumor eluda la inhibición de cualquiera de las ramas. Además, como se detalla anteriormente, la inhibición de GCN2 proporciona la oportunidad de interferir con el metabolismo tumoral al mismo tiempo, lo que puede mejorar la eficacia de una monoterapia o una terapia de combinación con otros enfoques contra el cáncer.

Bibliografía:

1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, and 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.

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, and P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302-306

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, and Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 March 15; 102(11): 4185-4190
- 5 7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, and R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81:S38-44.
8. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. and T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007.
- 10 9. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
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 naive T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006.
- 15 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
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.* 2000 Nov;6(5):1099-108.
- 20 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.
14. Keskinoglu, A., S. Elgun, and 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.
- 25 16. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
17. Muller, A.J. and 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.
- 30 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.
- 35 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.; Nikaïdo, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaiharu, 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.
- 40 23. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ.* 2004 Apr;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.
- 45 26. Rodriguez, 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, and 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. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, and A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood.* 109:1568, 2007.

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.

5 29. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, and 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.

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

10 31. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, and 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.

32. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006 Feb;34 (Pt 1):7-11.

15 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.* 2010 Jun 16;29(12):2082-96.

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas mientras son bien tolerados.

20 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con 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 uso de los mismos en el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por Syk.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden usarse adicionalmente para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de Syk. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con actividades no reguladas o alteradas de Syk.

25 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

30 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anti IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas in vitro se pueden llevar a cabo usando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa 35 mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

40 La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficiente para reducir la población celular no deseada en el tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente se continúa hasta que se haya producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y se puede continuar hasta que se detecten esencialmente no más células indeseadas en el cuerpo.

45 Para identificar una ruta de transducción de señales y detectar interacciones entre diversas rutas de transducción de señales, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas modelo adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular (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 ciertas etapas en la cascada de transducción de señal, se pueden utilizar compuestos que interactúan para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como reactivos para probar las rutas de transducción de señales dependientes de quinasas en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

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

Para la identificación de inhibidores de quinasas, están disponibles diversos sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19) y el ensayo de placa flash, se mide

la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, una señal radiactiva disminuida, o ninguna en absoluto, es detectable. Adicionalmente, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo homogéneas (HTR-FRET) y polarización de fluorescencia (FP) son adecuadas como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

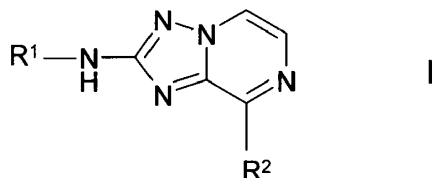
- 5 Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-AB). El fosfo-AB se une solo al sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Técnica anterior

- 10 Los documentos WO2011/086098, WO2011/086099 y WO2011/006903 divulgan triazolopirazinas como inhibidores de gamma-secretasa; El documento WO2012/025186 divulga Triazolopirazinas como inhibidores de SYK y WO2009/155551 como inhibidores de JAK quinasas. Otros inhibidores de Syk heterocíclicos se describen en WO2008/118823, WO2009/136995, WO 2010/027500.

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales de acuerdo con la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I



- 15 en la que

R¹ denota Ar¹, Carb, Het¹ o H,

R² denota Ar², Carb, Cyc, Het², NR³(CH₂)_nHet², NR³Cyc, N(R³)₂, NR³(CH₂)_pN(R³)₂, NR³(CH₂)_pNR³COA, NR³SO₂A, NR³SO₂Ar³, NR³SO₂Het³, O(CH₂)_nHet³ o NR³Ar³,

- 20 Ar¹ denota fenilo, que está mono, di o trisustituido por A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nHet³, CN, SO₂NH₂, SO₂CH₃, SOCH₃, Cyc, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂ y/o (CH₂)_nSO₃H,

Ar² denota fenilo o bifenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, NHSO₂A, (CH₂)_nHet³, [C(R³)₂]_nNH₂, [C(R³)₂]_nNHA, [C(R³)₂]_nNA₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂ y/o, COHet³,

- 25 Het¹ denota piridilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, 1,3- o 2,3-dihidro-indolilo, benzotiadiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, espiro(ciclobutan-1,3'-indolil), espiro(ciclobutan-1,3'-indolinil), 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazinilo, 3,4-dihidro-1H-quinolilo, 3,4-dihidro-1H-quinozalinilo, cromanilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo o 2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono, di, tri o tetrasustituido por A, OH, OA, SO₂NH₂, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, Hal y/o, =O,

- 30 Het² denota piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropirano, pirazolilo, indazolilo, azetidino, piridilo, isoxazolilo, pirimidinilo, furiilo, tienilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3,4]octilo, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.4]nonilo, 7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 1,3,7-triaza-espiro[4.5]-decilo, 2,5,7-triaza-espiro[3.4]octilo, 1,3,7-triaza-espiro[4.4]nonilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.5]nonilo, 2,7-diaza-espiro[4.4]nonilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, quinolilo, 35 indazolilo, diazepamilo, azepamilo, 2-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undecenilo, triazolilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decenilo, 1-oxa-3,7- o 3,8-diaza-espiro[4.5]decilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decilo, 4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]pirazolilo, hexahidro-pirazino[1,2-a]pirazinilo, tetrahidro-benzo[b]azepamilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidro-indolilo, indolilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 3,4-dihidro-2H-quinolilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazinilo, espiro[indol-3,3'-pirrolidinil], 6-oxa-2,9-diazaespiro[4,5]decilo, 40 tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrolilo, 1,8-diazaespiro[4.5]decilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, octahidro-isoquinolilo o 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nAr³, (CH₂)_nHet³, SO₂A, SO₂A, NHCOA, NACOA, NHSO₂A, NASO₂A, COOA, CONH₂, COA, CONHA, COOH, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, (CH₂)_nOCHO, NH(CH₂)_nHet³, CN y/o, =O,

- 45 Het³ denota piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidro-pirano, imidazolilo o indolinilo cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido por A y/o, =O,

R³ denota H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

A denota alquilo ramificado no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o, en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por O y/o, NH,

o

alquilo cíclico que tiene de 3-7 átomos de C,

5 Cyc denota alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por NH₂, CN, CONH₂ o OH,

Ar³ denota fenilo, que no está sustituido o está mono o disustituido por F, A, CN, NH₂, NHA, NA₂ y/o, CONH₂,

Carb denota indanilo o 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo, que no está sustituido o está mono, di, tri o tetraustituido por A,

Hal denota F, Cl, Br o I,

10 n denota 0, 1, 2, 3 o 4,

p denota 1, 2, 3 o 4,

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

15 El asunto objeto actualmente reivindicado se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda divulgación, que va más allá del alcance de las reivindicaciones, solo sirve para propósitos de información.

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 de fórmula I.

20 El término solvatos de los compuestos se refiere a aducciones de moléculas de solvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales. El término derivados farmacéuticamente aceptables se refiere a, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

25 La expresión "cantidad efectiva" denota la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" denota una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, afección, trastorno o efectos colaterales o también la reducción en el avance de una enfermedad, afección o trastorno.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

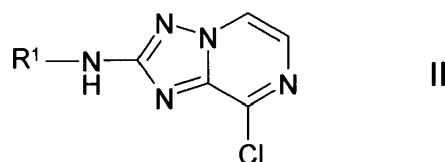
La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son particularmente de manera preferible mezclas de compuestos estereoisoméricos.

35 "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 el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

40 La divulgación se refiere a los compuestos de la fórmula I y sus sales y a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizados porque

a) un compuesto de fórmula II



en la que R¹ tiene el significado indicado en la Reivindicación 1,
reacciona con un compuesto de fórmula III

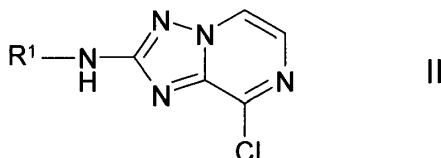


en la que R² tiene el significado indicado en la Reivindicación 1,

5 y L denota un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico, en un acoplamiento de tipo Suzuki

o

b) un compuesto de fórmula II



en la que R¹ tiene el significado indicado en la Reivindicación 1,

10 reacciona con un compuesto de fórmula III



en la que R² tiene el significado indicado en la Reivindicación 1,

y L denota un NH₂ o OH

y/o,

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

Arriba y más adelante, los radicales R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario

20 A denota alquilo, esto es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A preferiblemente denota metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, adicionalmente 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, adicionalmente de manera preferible, por ejemplo, trifluorometilo.

25 A muy particularmente de manera preferible denota alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A denota preferiblemente CH₂OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂ o NHCH₂CH₃.

Alquilo cíclico (cicloalquil) preferiblemente denota ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Cyc denota alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, preferiblemente denota ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

30 R¹ preferiblemente denota Ar¹, Carb o Het¹.

Het¹ preferiblemente denota 1,3-dihidro-2-oxo-indolilo.

Hal preferiblemente denota F, Cl o Br, pero también I, particularmente preferiblemente F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

35 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden tener lugar en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

40 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, por métodos conocidos per se, como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden). der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos. También se pueden usar aquí variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son generalmente conocidos. Sin embargo, si son novedosas, pueden prepararse por métodos conocidos per se. Las piridazinonas de la fórmula II usadas son, si no están comercialmente disponibles, generalmente preparadas por el método de W. J. Coates, A. McKillop, *Synthesis*, 1993, 334-342.

- 5 Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

En los compuestos de la fórmula III, L preferiblemente denota



- 10 La reacción generalmente se lleva a cabo bajo condiciones de un acoplamiento de tipo Suzuki. Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140° , normalmente entre 0° y 100° , en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90° .

- 15 Ejemplos de solventes 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 tert-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etilenglicol monometilo o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglime); 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; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Se da preferencia particular a etanol, tolueno, dimetoxietano, 1,4-dioxano y/o agua.

- 25 Además, los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III en la que L preferiblemente denota NH_2 u OH . La reacción generalmente se lleva a cabo bajo condiciones conocidas por los expertos en la técnica y que son conocidas y adecuadas para dicha reacción. Adicionalmente, es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, por ejemplo, reduciendo grupos nitro a grupos amino (por ejemplo, mediante hidrogenación en níquel Raney o Pd/carbono en un solvente inerte, tal como metanol o etanol).

- 30 Adicionalmente, los grupos amino libres pueden acilarse de manera convencional usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, ventajosamente en un solvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y $+30^{\circ}$.

- 35 Adicionalmente, es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, por ejemplo, reduciendo grupos nitro a grupos amino (por ejemplo, mediante hidrogenación en níquel Raney o Pd/carbono en un solvente inerte, tal como metanol o etanol).

- 40 Adicionalmente, los grupos amino libres pueden acilarse de manera convencional usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, ventajosamente en un solvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y $+30^{\circ}$.

- Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse adicionalmente liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

- 45 Materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo aminoprotector en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, por ejemplo, aquellos que se ajustan a la fórmula I, pero que contienen un grupo NHR' (en el que R' es un grupo aminoprotector, por ejemplo BOC o CBZ) en lugar de un grupo NH_2 .

Adicionalmente se da preferencia a los materiales de partida que portan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que se ajustan a la fórmula I, pero contienen un grupo $\text{R}''\text{O}$ -fenilo (en el que R'' es un grupo protector de hidroxilo) en lugar de un grupo hidroxifenilo.

También es posible que una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos - idénticos o diferentes- estén presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos se pueden escindir selectivamente.

5 El término "grupo aminoprotector" se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino contra reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Típico de tales grupos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoxi-metilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos aminoprotectores se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacción) deseada, su tipo y tamaño no son cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono. El término "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos o ácidos sulfónicos, y, en particular, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y especialmente aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo y toluilo; ariloxialcanilo, tal como POA; alcoxycarbonilo, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC y 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo, tal como CBZ ("carbобензоxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, tales como Mtr, Pbf y Pmc. Los grupos aminoprotectores preferidos son BOC y Mtr, adicionalmente CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

20 El término "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo contra reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Típico de tales grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos mencionados anteriormente, adicionalmente también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos hidroxilo protectores no son cruciales ya que se eliminan de nuevo después de la reacción química o secuencia de reacción deseada; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, tert-butoxycarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, tert-butilo y acetilo, donde se prefieren particularmente bencilo y tert-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferiblemente en forma de sus ésteres de tert-butilo (por ejemplo, Asp(OBut)).

30 Los compuestos de la fórmula I se liberan de sus derivados funcionales - dependiendo del grupo protector utilizado- por ejemplo, usando ácidos fuertes, ventajosamente usando TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, fuertes ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, tales como ácido benceno o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, adicionalmente también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Las mezclas de los solventes mencionados anteriormente son adicionalmente adecuadas. TFA se usa preferiblemente en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de una mezcla de ácido acético y 70% de ácido perclórico en la relación 9: 1. Las temperaturas de reacción para la escisión están ventajosamente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

40 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden, por ejemplo, escindirse preferiblemente usando TFA en diclorometano o usando aproximadamente 3 a 5N HCl en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC puede escindirse utilizando una solución al 5 a 50% aproximadamente de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

45 El grupo tritilo se emplea para proteger los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. Se escinden, dependiendo del producto final deseado, usando TFA/10% de tiofenol, escindiéndose el grupo tritilo de todos los aminoácidos mencionados; en el uso de TFA/anisol o TFA/tioanisol, solo el grupo tritilo de His, Asn y Gln se escinde, mientras que permanece en la cadena lateral de Cys.

El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se emplea para proteger a Arg. Se escinde usando, por ejemplo, TFA en diclorometano.

50 Los grupos protectores hidrogenolíticamente removibles (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono) Los solventes adecuados aquí son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100°C y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en 5 a 10% de Pd/C en metanol o usando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca estos compuestos para uso en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, que incluyen 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, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 están igualmente incluidas. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se pueden formar 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 alquil- y monoarilsulfonatos, 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 la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen lo siguiente: 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, galacturato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno fosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato.

Adicionalmente, las sales de base de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos, sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos, calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que también incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris (hidroximetilo) metilamina (trometamina).

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₁₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; di (C₁-C₄) alquilsulfatos, por ejemplo dimetil, dietil y diamil sulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril (C₁-C₄) alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos solubles en agua como en aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que son preferidas incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina.

Se da preferencia particular a hidrocloreuro, dihidrocloreuro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se preparan poniendo la forma de la base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se menciona, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas

orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

5 Las sales de adición de bases de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

10 Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro.

15 Con respecto a lo expuesto anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión significa un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica. en el cuerpo.

Isótopos

25 Adicionalmente, se pretende que un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluya formas marcadas con isótopo de los mismos. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o el número de masa del átomo que usualmente se presenta de forma natural. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los cuales contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos se pretende que sea parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 puede usarse en un número de maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a la preparación simple y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en una vida media in vivo aumentada o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se puede preparar normalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un no reactivo marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

45 El deuterio (^2H) también se puede incorporar en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto de isótopo cinético primario es un cambio de la tasa de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado usualmente da como resultado una reducción de la energía del estado base para un enlace químico y, por lo tanto, causa una reducción en la tasa de rotura del enlace que limita la tasa. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de ensilladura a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para la explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de tasas de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de tasa se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

60 Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, la persona experta en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras retiene las propiedades deseables in vitro. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos hepáticos

in vitro actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De este modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la vida media in vivo ($t/2$), concentración en el efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en términos de depuración reducida, la dosis y los costes de materiales.

Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los cuales diversas combinaciones de átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de vida media permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que ha aumentado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la vida media del compuesto original se puede extender hasta en un 100% como resultado del intercambio de este tipo de deuterio con hidrógeno.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 también se puede usar para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida para disminuir o eliminar metabolitos tóxicos indeseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (CH), se puede suponer razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es paso que determina la tasa. Se puede encontrar información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, and Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

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

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, particularmente preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la edad, el peso y la condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el (los) excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden administrar como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente del ingrediente 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 a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un sabor, conservante, dispersante y colorante también pueden estar presentes.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina conformadas. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden agregar a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, acacia, 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 de xantano y similares. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar tabletas. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina de hacer tabletas, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de moldeo de tabletas. La mezcla lubricada se prensa para dar tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y luego se pueden presionar directamente para dar tabletas sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Se pueden agregar tintes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de manera que una cantidad dada comprenda una cantidad previamente especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietileno sorbitol éteres, conservantes, aditivos de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina, u otros endulzantes artificiales y similares.

Las formulaciones de la unidad de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se extienda o retrase, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o embebiendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales y solvatos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y las sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de medicamento dirigidos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidoefenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales de palmitoilo. Los compuestos pueden además acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxi piranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogenes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden administrar como apósitos independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse del apósito mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento tópico o crema. En el caso de la formulación para dar una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen gotas para los ojos, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la 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 rango de 20-500 micrones, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través de los conductos nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden
- 10 soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar
- 20 en recipientes de una sola dosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se almacenan en estado de secado por congelación (liofilizado), de modo que solo es necesaria la adición del líquido estéril portador, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

- 25 No hace falta decir que, además de los constituyentes mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes usuales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender sabores.

- Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 depende de un número de factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza del formulación y el método de administración, y finalmente es determinado
- 30 por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típicamente en el rango de 1 a 10 mg/kg de cuerpo peso por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es usualmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día,
- 35 de modo que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención per se. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas anteriormente.

- 40 Los compuestos divulgados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos que incluyen agentes para el tratamiento de RA (artritis reumatoide). Tal como se usa aquí, el término "agentes para el tratamiento de RA" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con RA para el tratamiento de la RA.

Los medicamentos a continuación se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de la fórmula I:

- 45 1. NSAIDs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y analgésicos
2. Glucocorticoides (dosis orales bajas)
3. Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (DMARD)
- 50 – Metotrexato
- Leflunomida
- Sulfasalazina
- Hidroxicloroquina
- Azatioprina
- Ciclosporina
- Minociclina
- 55 – Oro

4. Modificadores de respuesta biológica (BRM) -> moléculas diana/células inmunes implicadas en el proceso inflamatorio, e incluyen los siguientes agentes:

- 5 - Inhibidores de TNF
 - etanercept (Enbrel)
 - infliximab (Remicade)
 - adalimumab (Humira)
- Terapia dirigida a células B
 - rituximab (Rituxan)
- 10 - Inhibidor de la señal de coactivación de células T/células B
 - abatacept (Orencia)
- Antagonista del receptor de IL-1
 - anakinra (Kineret)

	MECANISMO DE ACCIÓN
Golimumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado para TNF
Certolizumab pegol	Agente anti-TNF con solo la porción Fab unida al polietilenglicol
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6 que se une al receptor de IL-6 soluble y expresado en la membrana
Ocrelizumab	Anticuerpo anti-CD20 de segunda generación humanizado que agota las células B
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal humano anti-CD20 IgG1
Denosumab	Anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que se une e inhibe el activador del receptor para el ligando factor nuclear kB
TRU-015	Nueva clase de terapias proteicas dirigidas a CD20
Moléculas orales pequeñas (inhibidores de JAK, Syk, MAP quinasa)	Objetivos citoplásmicos
Tolerogens (dnaJP1)	Inmunoterapia basada en la tolerización de células T

15 Se puede lograr un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

20 La invención se refiere adicionalmente a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un ingrediente adicional activo para medicamentos.

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

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones,

y

25 (b) una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos.

El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones,

5 y una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos en forma disuelta o liofilizada.

"Tratar", como se usa en el presente documento, significa un alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentización o interrumpir una progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

10 El término "cantidad efectiva" en relación con un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 puede significar una cantidad capaz de aliviar, en todo o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener además la progresión o el empeoramiento de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad divulgada aquí, tales como condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, cáncer, condiciones metabólicas o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una quinasa o una ruta de quinasa, en una realización, la ruta Syk, 15 FLT-3, JAK1 y/o JAK2. En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 es una cantidad que inhibe una quinasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) inhibe la quinasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en comparación con la actividad de la quinasa en una célula no tratada. La cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, por ejemplo en una 20 composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

Usos

25 Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento de enfermedades inducidas por tirosina quinasa.

La presente invención abarca los compuestos para uso de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para el tratamiento o prevención de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, ITP, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama. y melanoma maligno.

30 Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

También se abarcan los compuestos para uso de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por tirosina quinasa o una condición inducida por tirosina quinasa en un mamífero, en la cual este método se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero enfermo que necesita 35 tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede ser determinada por la persona experta en la técnica sin un esfuerzo excesivo.

40 La presente invención también abarca los compuestos para uso de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para el tratamiento o la prevención de la vascularización retinal. La expresión "enfermedades o condiciones inducidas por tirosina quinasa" se refiere a condiciones patológicas que dependen de la actividad de una o más tirosina quinasas. Las tirosina quinasas participan directa o indirectamente en las rutas de transducción de señales de una variedad de actividades celulares, que incluyen proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con la actividad de tirosina quinasa 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 45 (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o la inhibición de la modulación de Syk juega un papel.

50 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para la inhibición de Syk.

Los compuestos divulgados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, que incluyen agentes anticancer. Como se usa aquí, el término "agente anticancer" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para el tratamiento del cáncer. 55

El tratamiento anticáncer definido en la presente memoria puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- 5 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere);
- 10 inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores de células (por ejemplo, ácido todo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
- 15 (ii) agentes citostáticos, tales como antioestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores de descenso del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicatámico, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa, tales como finasterida;
- 20 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina
- 25 quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR, tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinil-fenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo,
- 30 inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los divulgados en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función
- 35 de integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- (vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- 40 (viii) enfoques de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, enfoques para el reemplazo de genes aberrantes, tales como enfoques aberrante p53 o aberrante BRCA1 o BRCA2, GDEPT (terapia de profármacos enzimáticos dirigida a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 45 (ix) enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, enfoques ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunes transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y enfoques
- 50 que usan anticuerpos antiidiotípicos. Los medicamentos de la Tabla 1 a continuación se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	Cicloforfamida	Lomustine
	Busulfan	Procarbazine
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalan	Fosfato de Estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloroetamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazine	Semustine
	Carmustine	
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatin
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatin (Aetema)
	Carboxiftalatoplatino	Satraplatin (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	
	Ormiplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Iproplatino	
		SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicofomicina
	5-fluorouracilo	Fludarabine
	Floxuridina	Pentostatina

Tabla 1.		
	2-clorodesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-fluorodesoxicidina	Irofulven (MGI Pharna)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcicidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecan (SuperGen)
	Epirubicina	Exatecan mesilato (Daiichi)
	Etopósido	
	Tenipósido o	Quinamed (ChemGenex)
	Mitoxantrona	Gimatecan (Sigma- Tau)
	Irinotecan (CPT-11)	Diflomotecan (Beaufour-Ipsen)
	7-etil-10-hidroxicamptotecina	
		TAS-103 (Taiho)
	Topotecan	Elsamitrucin (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
		BNP-1350 (BioNumerik)
	Pixantron (Novuspharna)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	Análogo de rebecamicina (Exelixis)	
	BBR-3576 (Novuspharna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafide
		Azonafide

Tabla 1.		
	Doxorubicina (Adriamicina)	Antrapirazol
	Deoxirubicina	Oxantrazol
	Valrubicina	Losoxantrona
	Daunorubicina (Daunomicina)	Sulfato de bleomicina (Blenoxan)
	Epirubicina	Ácido Bleomicínico
	Terarubicina	Bleomicina A
	Idarubicina	Bleomicina B
	Rubidazon	Mitomicina C
	Plicamycinp	MEN-10755 (Menarini)
	Porfiromicina Cianomorfolinodoxo-rubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantron (Novantron)	
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel	SB 408075
	Docetaxel	(GlaxoSmithKline)
	Colchicina	E7010 (Abbott)
	Vinblastina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vincristina	
	Vinorelbina	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesina	A 105972 (Abbott)
	Dolastatina 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rizoxina (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
		ER-86526 (Eisai)
	Cemadotina (BASF)	Combretastatina A4 (BMS)
	RPR 1098181A (Aventis)	Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)
	TXD 258 (Aventis)	

ES 2 674 451 T3

Tabla 1.		
	Epotilona B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	!DN-5109 (Indena)
	Vinflunina (Fabre)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	
		Azaepothilon B (BMS)
	BMS 247550 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	Profármaco CA-4- (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	Dolastatina-10 (NrH)
	Taxoprexina (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestan
	Letrozol	Atamestan (BioMedicines)
	Anastrazol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestan	
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar)	Mafosfamida Internacional) (Baxter
	Glufosfamida (Baxter International)	
		Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals)
	Albumina + 32P (Isotope Solutions)	

Tabla 1.		
		O6-bencilguanina (Paligent)
	Timectacina (NewBiotics)	
	Edotretoid (Novartis)	
Inhibidores de la farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	Ionafarnib (Schering-Plough)	Alcohol perílico (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma)	Zosuquidar
	Tariquidar (Xenova)	trihidrocloruro (Eli Lilly)
	MS-209 (Schering AG)	Dicitrato de Biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)	Pivaloioximetil butirato (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	
	MS-275 (Schering AG)	Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)
		BMS-275291 (Celltech)
	Marimastat (British Biotech)	Tezacitabina (Aventis)
	Maltolato de galio (Titan)	Didox (Moléculas para la salud)
	Triapin (Vion)	
Agonistas / antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics)	Revimid (Celgene)
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas del receptor de la endotelina A	Atrasentan (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)
	ZD-4054 (AstraZeneca)	

Tabla 1.			
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson)	Alitretinoína (Ligando)	
	LGD-1550 (Ligando)		
Inmunomoduladores	Interferón	Terapia con dexosoma (Anosys)	
	Oncófago (Antigenics)		
	GMK (Progenies)	Pentrix (Australian Cancer Technology)	
	Vacuna adenocarcinoma (Biomira)		
		JSF-154 (Tragen)	
		CTP-37 (AVI BioPharma)	Vacuna contra el cáncer (Intercell)
		JRX-2 (Immuno-Rx)	Norelina (Biostar)
		PEP-005 (Peplin Biotech)	BLP-25 (Biomira)
	Vacunas Synchrovax (CTL Immuno)	MGV (Progenics)	
		!3-Alethin (Dovetail)	
	Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno)	CLL-Thera (Vasogen)	
	vacuna p21-RAS (Gem-Vax)		
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos	Prednisona	
	Estrógenos conjugados	Metilprednisolona	
	Etiniloestradiol	Prednisolone	
	Clotrianiseno	Aminoglutetimida	
	Idenestrol	Leuprolida	
	Hidroxiprogesterona	Goserelina	
	Caproato	Leuporelina	
	Medroxiprogesterona	Bicalutamida	

Tabla 1.		
	Testosterona	Flutamida
	Propionato de Testosterona	Octreotida
	Fluoximesterona	Nilutamida
	Metiltestosterona	Mitotan
	Dietilestilbestrol	P-04 (Novogen)
	Megestrol	2-Metoxioestradiol (EntreMed)
	Tamoxifen	
	Toremofin	Arzoxifen (Eli Lilly)
	Dexametasona	
Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda)
	Teralux (Theratechnologies)	Lutetium-Texaphyrin
	Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	(Pharmacyclics)
		Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalide F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)
		CEP-751 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene Science)	PKC412 (Novartis)
		Fenoxodiol O
	Canertjnib (Pfizer)	Trastuzumab (Genentech)
	Esqualamina (Genaera)	C225 (ImClone)
	SU5416 (Pharmacia)	rhu-Mab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	MDX-H210 (Medarex)
	ZD4190 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)

ES 2 674 451 T3

Tabla 1.		
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-447 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	PKI166 (Novartis)	IMC-1C11 (ImClone)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	
	EKB-509 (Wyeth)	
	EKB-569 (Wyeth)	
Agentes diversos	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnase (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	Galarubicin (inhibidor de de la síntesis de ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	N-Acetilcisteina (agente reductor, Zambon)
	CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofen (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
	GCS-IOO (antagonista gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
	Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo)
	Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
	PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Tesmiflifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Ácido Minodróico (inhibidor de osteoclast, Yamanouchi)
	Histamina (agonista del receptor histamina H2, Maxim)	
	Tiazofurin (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Indisulam (p53 stimulant, Eisai)

ES 2 674 451 T3

Tabla 1.		
	Cilengitide (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
	SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (Anticuerpo CD20, Genentech)
	CCI-779 (inhibidor de mTOR quinasa, Wyeth)	Gemtuzumab (Anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst)
	Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	PG2 (promotor de la hematopoyesis, Pharmagenesis)
	CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague de triclosan, Endo)
	AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
	WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex)	SN-4071 (agente sarcoma, Signature BioScience)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (immunotoxina, KS Biomedix)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon)
	SRL-172 (Estimulante de células T, SR Pharma)	Doranidazole (promotor de apoptosis, Pola)
	TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S transferasa, Telik)	
	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	
	Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	Briostatina-1 (Estimulante de PKC, GPC Biotech)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
	CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)	MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)
	SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix)	Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
	Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche)
		Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche)
		Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)

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

- 5 Las condiciones inmunológicas representativas de que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen síndrome de Behcet, enfermedades de mastocitos no alérgicos (por ejemplo, mastocitosis y tratamiento de anafilaxia), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (RA), múltiples esclerosis, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, enfermedad de Grave, rechazo de trasplante, rechazo de trasplante humoral, rechazo de trasplante no humoral, rechazo de trasplante celular, púrpura trombocitopénica inmune (ITP), púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a infecciones bacterianas, parasitarias, por helmintos o infecciones virales, eczema, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Goodpasture, enfermedad hemolítica del recién nacido, anemia hemolítica autoinmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, síndrome de Churg-Strauss, Wegeners granulomatosus, pénfigo vulgar, enfermedad del suero, mezcla crioglobulinemia, neuropatía periférica asociada con anticuerpos IgM, poliangeítis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogrens, condiciones fibrosantes (tales como aquellas dependientes del sistema inmune innato o adaptativo o células mesenquimales locales) o cirrosis biliar primaria.

- 20 Las condiciones autoinmunes representativas de que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen la anemia hemolítica autoinmune (A1HA), síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, pénfigo vulgar, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, colitis ulcerativa o granulomatosis de Wegeners.

- 25 Las condiciones alérgicas representativas de que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen anafilaxia, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eccema, urticaria, trastornos de la mucosa, trastornos tisulares y ciertos trastornos gastrointestinales.

Las condiciones reumáticas representativas de que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

- 30 Las condiciones inflamatorias representativas de que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen vasculitis no ANCA (autoanticuerpo citoplásmico neutrófilo) (por ejemplo, en el que la función Syk se asocia con adhesión de neutrófilos, diapédesis y/o activación), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, urticaria, anafilaxia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, alergia a antígenos intestinales (tales como la enteropatía por gluten), la diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad. En algunas realizaciones, la condición inflamatoria es una condición dermatológica, tal como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, erupción, eccema, esclerodermia o dermatitis. En otras realizaciones, la condición inflamatoria es una afección pulmonar inflamatoria, tal como, por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en adultos. En otras realizaciones, la condición inflamatoria es una condición gastrointestinal, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria idiopática, síndrome del intestino irritable o colon espástico.

Las infecciones representativas de que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen infecciones bacterianas, parásitas, priónicas, virales o infestación por helmintos.

- 45 Cánceres representativos que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre.

- 50 Enfermedades cardiovasculares representativas que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

- 55 Las condiciones metabólicas representativas de que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes Tipo I y II).

Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, encefalitis y daño asociados a virus (por ejemplo, VIH) o bacterias.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para el tratamiento y/o prevención de condiciones inflamatorias, estados inmunológicos, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y condiciones metabólicas, comprendiendo los métodos la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso para el tratamiento y/o prevención del cáncer,

10 donde el cáncer que se va a tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y el sistema inmune.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para el uso para el tratamiento y/o prevención del cáncer, donde el tumor se origina en el grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso para el tratamiento y/o prevención del cáncer, en los que el tumor sólido se origina en el grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluidos el condrosarcoma y el sarcoma de Ewing, las células germinales, incluyendo tumores de tejido embrionario, y/o pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögrens y rechazo de órgano de trasplante.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis-tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencias frontotemporales, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo leishmania, micobacterias, incluyendo *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, leishmania, plasmodium, virus de la inmunodeficiencia humana, Virus Epstein Barr, virus Herpes simplex, virus de la hepatitis C.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

ac (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), L (microlitro), ACN (acetónitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetónitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electroaspersión), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo [4,5-b] piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetilamonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (Cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (metil tert-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos in vitro

Ensayo en placa instantánea para SYK

50 El ensayo de quinasa se realiza como ensayo Flashplate de 384 pozos (por ejemplo, medición Topcount) o como ensayo Image-Flashplate de 384 pozos (para medición LEADseeker).

SYK 2,5 nM, Biotin-Aha-Aha-KEDPDYEWPSAKK 400 nM

y 10 μM de ATP (enriquecido con 0,3 μCi de 33P-ATP/pozo) se incuban en un volumen total de 50 μl (Hepes 60 mM, MgCl₂ 10 mM, Dithiotreitol 1,2 mM, Brij35 al 0,02%, BSA al 0,1%, pH 7,5) con o sin compuesto de prueba durante 1

ES 2 674 451 T3

hora a 30°C. La reacción se detiene con 25 µl de EDTA 200 mM. Después de 30 minutos a 30°C, el líquido se elimina y cada uno se lava bien tres veces con 100 µl de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La reacción no específica se determina en presencia de Estaurosporina 0,1 µM. La radioactividad se mide con Topcount (cuando se usan Placas instantáneas) o con LEADseeker (cuando se usan image-Flashplates), respectivamente. Los resultados (por ejemplo, valores IC50) se calculan con herramientas de programa proporcionadas por el departamento de TI (por ejemplo, Symyx Assay Explorer, Genedata Screener).

Ensayos in vivo

CIA

10 Para la inducción de artritis inducida por colágeno (CIA) se inyectan ratones DBA/1 machos con 500 µl de pristane i.p. el día -21. El día 0, los ratones se inmunizaron con 100 µg de colágeno de pollo tipo II (CII) en adyuvante completo de Freund (CFA) por vía intradérmica, se distribuyeron sobre pinnas y un sitio en la parte posterior el día 0. En el día 21, los ratones recibirán una i.p. de inmunización de refuerzo (100 µg) con CII soluble en PBS. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctica: comenzando el día 0 y continuando hasta el día 10 y antes del refuerzo comenzando el día 20 y continuando hasta el día 30. Los compuestos se administrarán por vía oral dos veces al día a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg.

15 El peso corporal y el puntaje clínico se registrarán diariamente. La gravedad de la artritis se clasifica utilizando un sistema de puntaje clínico basado en la evaluación de la inflamación en las patas individuales. La escala para este puntaje clínico varía de 0-4 para cada pata individual.

GIA

20 Para la inducción de artritis inducida por glucosa-6-fosfato isomerasa (GIA) se inmunizan ratones hembra DBA/1 con 100 µg de G6PI en adyuvante completo de Freund (CFA) por vía intradérmica, distribuidos sobre pinnas y un sitio en la espalda el día 0. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctico desde el día 0 y continuará hasta el día 14. Los compuestos se administrarán por vía oral dos veces al día en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg.

25 El peso corporal y el puntaje clínico se registrarán diariamente. La gravedad de la artritis se clasifica utilizando un sistema de puntaje clínico basado en la evaluación de la inflamación en las patas individuales. La escala para este puntaje clínico varía de 0-4 para cada pata individual.

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

Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación (tiempo de retención dado) se obtienen de la siguiente manera.

35 Método A: 1 min 99 % A. In 2.5 min de 99 % A a 100 % B; seguido por 1.5 min 100 % B y 1 min 99 % A; Columna Chromolith SpeedRod RP-18e; 50-4.6mm; detección 220 nM (Solvente A: H2O (TFA al 0.1 %), Solvente B: ACN (TFA al 0.1 %));

Método A: Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 µm);

40 A-TFA al 0.1 % en H₂O, B-TFA al 0.1 % en ACN; Flujo - 2.0 mL/min. Los datos LCMS proporcionados en los ejemplos se dan con tiempo de retención, pureza y/o, masa en m/z. Los resultados se obtienen como siguió: Espectro de masas: LC/MS Waters ZMD (ESI) o sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 (Fuente de iones: Electroaspersión (modo positivo); Escanear: 100-1000 m/z;

Fragmentación-voltaje: 60 V; Temperatura del Gas: 300°C, DAD: 220 nm. Tasa de flujo: 2.4 ml/Min. El divisor usado redujo la tasa de flujo después del DAD para la MS a 0,75ml/Min; Columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6;

Solvente: LiChrosolv-quality de la compañía Merck KGaA o como se mencionó en el método

45 Método A: Columna: XBridge C8 (50 x 4.6mm, 3.5µm), modo +ve; A-TFA al 0.1 % en H₂O, B- TFA al 0.1 % en ACN; Flujo-2.0ml/min; Columna: XBridge C8 (50X4.6mm 3.5Um, modo +ve

Método B_ Columna: XBridge C8 (50 x 4.6mm, 3.5µm), modo -ve; A-0.1 % NH₄HCO₃ en H₂O, B-ACN: Flujo- 1.0 mL/min.

50 Método C: Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6mm; Solvente A: agua + ácido fórmico al 0,05%; Solvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%, Flujo: 2,4ml/min; Gradiente: dentro de 2.8 minutos de 4% B a 100% B

Método D: Columna: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4.6; Flujo: 2.4ml/min;

Solvente A: Agua + 0,1% TFA; Solvente B: Acetonitrilo + 0,1% TFA; WL: 220 nm

Gradiente: dentro de 2.6min: del 4% B al 100% B, seguido por 0.7 min 100 % B

HPLC preparative se realiza en un 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.

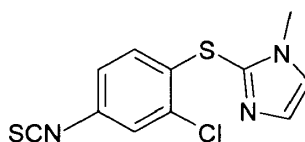
- 5 ¹H RMN se registra en el espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, utilizando la señal residual del disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm con respecto a la señal del solvente residual ($\delta = 2,49$ ppm para ¹H RMN en DMSO-d₆). Los datos de ¹H RMN se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).

La química de microondas se realiza en un reactor de microondas de modo único Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

Ejemplos

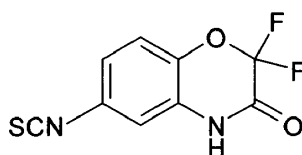
Preparación de reactivos

- 15 2-(2-Cloro-4-isotiocianato-fenilsulfanil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol ("A1")



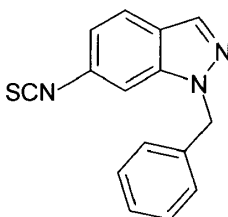
- 20 A una solución agitada de 3-cloro-4- (1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilsulfanil) -fenilamina (5,0 g, 21 mmol) y diisopropililamina (5,37 g, 41,6 mmol) en tetrahidrofurano seco a 0°C bajo atmósfera inerte de N₂, se agrega tiofosgeno (2,39 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano gota a gota y se agita durante 20 minutos. Cuando se completa la reacción, la mezcla de reacción se concentra a temperatura ambiente y se toma en diclorometano (100 ml), se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca sobre MgSO₄ anhidro para obtener el producto como un sólido de color marrón (5,8 g, 99 %). TLC: éter de petróleo/acetato de etilo (8/2) R_f 0.4. LCMS (método A): masa encontrada (M+H⁺, 282.0), Rt (min): 3.43, % de área 71.5 (max); 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).

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



- 30 El intermedio "A2" se prepara como un sólido de color marrón (2,2 g, 91%) siguiendo el protocolo utilizado para el intermedio "A1" a partir de 6-amino-2,2-difluoro-4H-benzo [1,4] oxazin-3 -on. TLC: éter de petróleo/acetato de etilo (8/2) R_f 0.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.13 (br s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.04 (s, 1H).

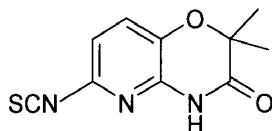
1-Bencil-6-isotiocianato-1H-indazol ("A3")



- 35 El intermedio "A3" se prepara como un sólido de color marrón (2,9 g, 98%) siguiendo el protocolo usado para el intermedio "A1" a partir de 1-bencil-1H-indazol-6-ilamina. TLC: éter de petróleo/acetato de etilo (8/2) R_f 0.4. LCMS

(método B): masa encontrada ($M+H^+$, 266.2), R_t (min): 4.58 % de área 94.8 (max); 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 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).

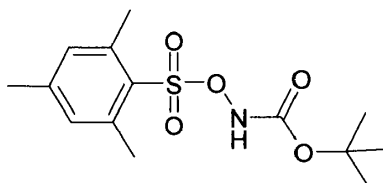
6-Isotiocianato-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b]oxazin-3-ona("A4")



5

El "A4" intermedio se prepara como un sólido de color marrón (2,0 g, 83%) siguiendo el protocolo utilizado para el intermedio A1 a partir de 6-amino-2,2-dimetil-4H-pirido [3,2-b] oxazin-3 -ona. TLC: éter de petróleo/acetato de etilo (8/2) R_f 0.4. LCMS (método A): masa encontrada ($M+H^+$, 236.0), R_t (min): 4.12 % de área 83.8 (max), 82.18 (220 nm); 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.44 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 1.42 (s, 6H).

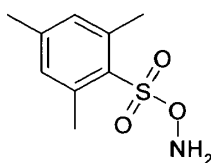
10 N-(tert.-Butoxicarbonil)-O-(mesitilsulfonil)-hidroxilamina



15 A una solución de cloruro de 2-mesitilensulfonilo (2,0 g, 9,14 mmol) en THF seco (50 ml), se agrega N-Boc-hidroxilamina (1,21 g, 9,14 mmol) y se enfría hasta $0^\circ C$ bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos. A esta mezcla se agrega trietilamina (1,1 g, 11 mmol) lentamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a $0^\circ C$ y, una vez completa, el solvente se elimina in vacuo. El residuo se redissuelve en diclorometano (50 ml) y se lava con agua (2 x 50 ml), $NaHCO_3$ acuoso al 10% (50 ml) y se seca sobre $MgSO_4$. Luego se concentra bajo presión reducida a temperatura ambiente para obtener el producto como un sólido blanquecino; (2.1 g, 73%). TLC: éter de petróleo/acetato de etilo (8/2) R_f 0.4. 1H RMN ($DMSO-d_6$; 400 MHz): δ 11.16 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

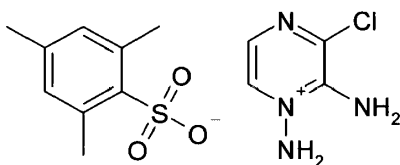
20

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



25 Al producto sólido N-(tert-butoxicarbonil)-O-(mesitilsulfonil)-hidroxilamina (2,1 g, 6,6 mmol) se agrega ácido trifluoroacético (20 ml) lentamente a $0^\circ C$ bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, seguido lentamente por agua (60 ml). La reacción se deja a $0^\circ C$ durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtra y se lava varias veces con agua hasta que el pH del filtrado sea neutro. El sólido blanco (1,4 g, 98%) se seca en el embudo Buchner y se usa inmediatamente para la siguiente reacción; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6.73 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.15 (s, 3H).

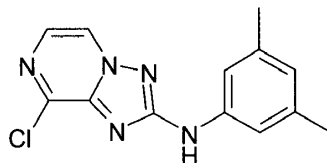
30 Mesitileno de 1,2-Diamino-3-cloro-pirazino



A una solución de 2-amino-3-cloro-pirazina (1.4 g, 11 mmol) en diclorometano seco (25 mL) a $0^\circ C$ bajo atmósfera de N_2 se agrega 2-[(aminoxi)-sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno (2.91 g, 13.5 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de

reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, se agrega éter dietílico (100 ml) y se agita durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar el producto como un sólido de color marrón claro (3 g, 80%); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.07 (br s, 2H), 8.11 (d, *J* = 4.28 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.15 (s, 3H).

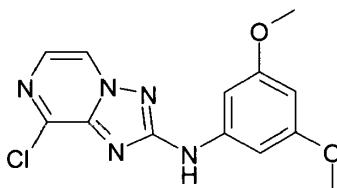
5 8-Cloro-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pirazin-2-il-(3, 5-dimetil-fenil)-amina ("B1")



10 A una solución de isotiocianato de 3,5-dimetilo (200 mg, 1,2 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1: 1) (5,0 ml) se añaden mesitileno de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (0,59 g, 0,0017 mol) y diisopropiletilamina (791 mg, 6,1 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora. Se agrega EDCI (93 mg, 5 mmol) y la solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente antes de concentrarse hasta sequedad. El residuo se recoge en agua y se agita durante 5 minutos y el sólido precipitado se filtra, se lava con agua, se seca para obtener el producto como un sólido de color marrón claro (0,25 g, 75%). TLC: éter de petróleo/acetato de etilo (6/4) R_f 0.4. LCMS (método A): masa encontrada (M+H⁺, 274.0), Rt (min): 4.47 % de área 98.0 (max), 98.47 (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

15

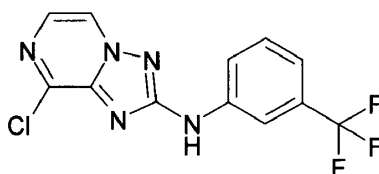
8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("B2")



20 A una solución de 3,5-dimetoxiisotiocianato (0,4 g, 2 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1: 1) (25,0 ml) se le añaden mesitileno de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (0,98 g), 2,8 mmol) y diisopropiletilamina (1,32 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, seguido de la adición de EDCI (0,79 g, 4 mmol). La reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en agua y se agita durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtra, se lava con agua, se seca para obtener el producto como un sólido de color marrón claro (0,5 g, 80%). TLC: cloroformo/metanol (9/1) R_f 0.5. LCMS (método A): masa encontrada (M+H⁺, 306.0), Rt (min): 3.81 % de área 98.7 (max), 98.77 (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

25

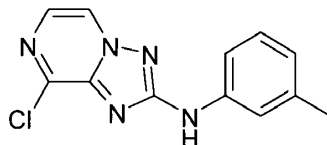
8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(3-trifluorometil-fenil)-amina ("B3")



30 A una solución de isotiocianato de 3-(trifluorometilo) (0,6 g, 3 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1: 1) (25,0 ml) se añaden mesitileno de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (1,42 g, 4.1 mmol) y diisopropiletilamina (1.9 g, 14.5 mmol). Se agita durante 1 hora, se agrega EDCI (1,12 g, 6 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Cuando se completa la reacción, se concentra hasta sequedad y el residuo que se absorbió en agua se agitó durante 5 minutos. El sólido precipitado se filtra, se lava con agua, se seca para obtener el producto como un sólido de color marrón claro (0,8 g, 87%). TLC: cloroformo/metanol (9.5/0.5) R_f 0.5. LCMS (método A): masa encontrada (M+H⁺, 314.0), Rt (min): 4.75 % de área 95.9 (max), 96.13(254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

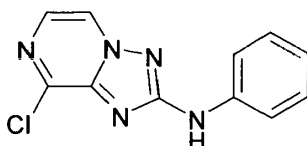
35

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



5 A una solución de m-toluilisotiocianato (0,25 g, 1,6 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1: 1) (15,0 ml), se añaden mesitileno 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (0,8 g, 2,3 mmol), diisopropiletilamina (1,07 g, 8,3 mmol) y se agita durante 1 hora. Se agrega EDCI (0,64 g, 3,3 mol) y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y el residuo se recoge en agua. Se agita durante 5 minutos y el sólido precipitado se filtra, se lava con agua, se seca para obtener el producto como un sólido de color marrón claro (0,35 g, 80,8%). TLC: cloroformo/metanol (9.5/0.5) R_f 0.5. LCMS (método A): masa encontrada ($M+H^+$, 260.0), Rt (min): 4.13 % de área 97.4 (max), 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")

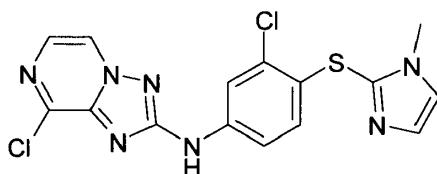


15 A una solución de fenilisotiocianato (0,25 g, 1,8 mmol) en diclorometano y N,N-dimetilformamida (1: 1) (15,0 ml), se agregan mesitileno de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (0,89 g, 2,5 mmol), diisopropiletilamina (1,19 g, 9,2 mmol) y se agita durante 1 hora. Se agrega EDCI (0,7 g, 3,7 mmol) y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se recoge en agua y se agita durante 5 minutos, el sólido precipitado se filtra, se lava con agua, se seca para obtener el producto como un sólido de color marrón claro (0,4 g, 88%). TLC: cloroformo/metanol (9.5/0.5) R_f 0.5. LCMS (método A): masa encontrada ($M+H^+$, 246.0), Rt (min): 3.74 % de área 98.2 (max), 98.39 (254 nm); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 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).

Los ejemplos "B6" - "B9" se preparan siguiendo los procedimientos anteriores.

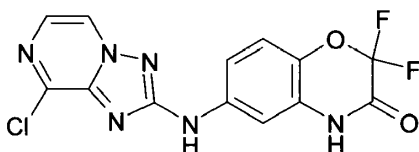
[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenil]-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("B6")

25



Sólido marrón claro, 49,5 mg (rendimiento: 73,2%), pureza por HPLC: 94,1%, Rt: 2,9 min, observado $[M+H]^+$ 392,0; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

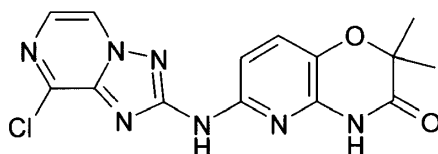
30 6-(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona ("B7")



35 Sólido blancuzco, 16.9 mg (rendimiento: 72.2%), pureza por HPLC: 97%, Rt: 3.85 min, observado $[M+H]^+$ 353.0; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (br s, 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).

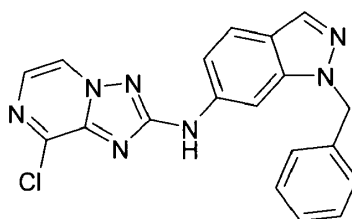
ES 2 674 451 T3

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")



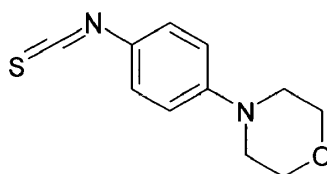
5 sólido de color marrón claro, 25.8 mg (rendimiento: 71.4%), pureza por HPLC: 98.6%, Rt: 3.47 min, observado $[M+H]^+$ 346.0; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 4.32$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 4.36$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.68$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.64$ Hz, 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")



10 sólido de color marrón claro, 43.5 mg (rendimiento: 75.3%), pureza por HPLC: 97.2%, Rt: 4.28 min, observado $[M+H]^+$ 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).

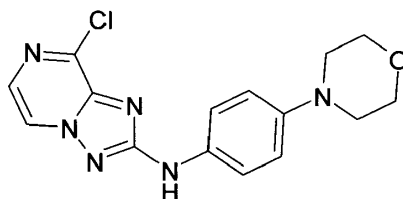
4-(4-Isotiocianato-fenil)-morfolina



15 A una solución en agitación de 4-morfolino-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 agrega tiosfgeno (1,54 g, 13,46 mmol) en diclorometano gota a gota y se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con agua (100 ml) y las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua (50 ml X2) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro para obtener el producto como un sólido cristalino marrón (2,4 g, 97,56%); TLC: éter de petróleo/acetato de etilo (6/4) R_f 0.5;

20 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



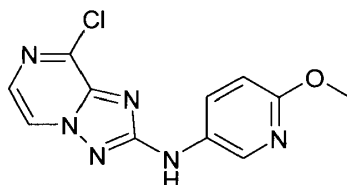
25 A una solución de 4-morfolinofosilisonotiocianato (2 g, 8,99 mmol) en diclorometano seco (200 ml), se agregan mesilacetato de 1,2-diamino-pirazinio (3,86 g, 11,24 mmol), diisopropiletilamina (5,81 g, 44,99 mmol) y EDCI (3,44 g, 17,98 mmol) y se agita durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se toma en agua (100 ml), se tritura y se filtra, se lava con agua (50 ml X2) y se seca, el sólido crudo se purifica mediante columna de sílica usando malla (60-120) para obtener el producto titulado como un sólido de color marrón claro (2,5 g, 84,17%); TLC:

30

cloroformo/metanol (9.5/0.5) R_f 0.3; pureza por HPLC (método A) 98%; Rt (min): 2.21; LCMS: masa encontrada (M^+ , 331.0), Rt (min): 2.08; $^1\text{H-RMN}$ (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

5

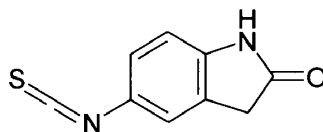


10

A una solución de 2-metoxipiridil-5-isotiocianato (3 g, 18.07 mmol) en diclorometano seco (200 ml), se agregan 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. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se toma en agua (100 ml), se tritura y se filtra, se lava con agua (50 ml X2) y éter dietílico al 50% en hexano para obtener el producto del título como un sólido de color marrón claro (4 g, 80,32%); TLC: cloroformo/metanol (9.5/0.5) R_f 0.3; pureza por HPLC (método A) 98%, Rt (min): 2.41; LCMS: masa encontrada (M^+ , 277.0), Rt (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).

15 5-Isotiocianato-1,3-dihidro-indol-2-ona

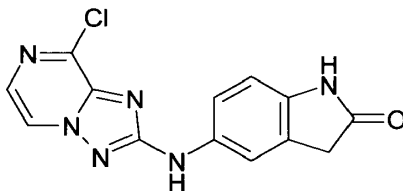


20

A una solución en agitación de hidrocloreuro 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 agrega tiofosgeno (1.49 g, 10.83 mmol) en diclorometano gota a gota y se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se detiene con agua (100 ml) y las capas se separan, la capa orgánica se lava con agua (50 ml X2) y se seca sobre MgSO_4 anhidro para obtener el producto como un sólido cristalino marrón (2.03 g, 99,02%); TLC: 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).

25 5-(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



30

A una solución de 5-isotiocianato-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,3 g, 12,09 mmol) en diclorometano seco (200 ml), 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) se agregan y agitan durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se toma en agua (100 ml), se tritura y se filtra, el sólido crudo se purifica mediante columna de sílica usando malla (60-120) para obtener el producto del título como un sólido de color amarillo (2,0 g, 55%); TLC: cloroformo/metanol (9.5/0.5)

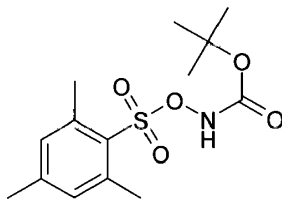
R_f 0.3; pureza por HPLC (método A): 97%, Rt (min): 2.40; LCMS: masa encontrada (M^+ , 301.0), Rt (min): 2.36;

35 $^1\text{H-RMN}$ (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).

MC825_escafoldina

Etapa 1-IS08115-029

O-(2,2-dimetilpropanoil)-N-[(mesitilsulfonil)oxi]hidroxilamina

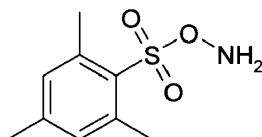


- 5 Procedimiento: A una solución de cloruro de 2-estirenosulfonilo (5 g, 22,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (75 ml), se agrega N-boc-hidroxilamina (3,34 g, 25,1 mmol) y se enfría a 0°C. Se agrega trietilamina (3,8 ml, 27,4 mmol) lentamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 1 ha 0°C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se recoge en diclorometano (75 ml) y se lava con agua (2 x 75 ml), una solución acuosa de NaHCO₃ (10%, 75 ml) y se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto. Rendimiento: 96% (7 g, sólido de color blancuzco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 11.16 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

10

Etapa 2-IS08115-031

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

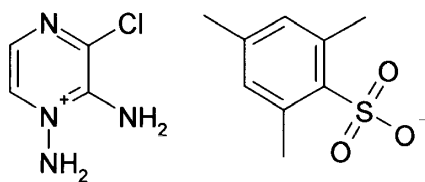


- 15 Procedimiento: A un producto sólido de O-(2,2-dimetilpropanoil)-N-[(mesitilsulfonil) oxi] hidroxilamina (10 g, 31,7 mmol) ácido trifluoroacético (60 ml) se agrega lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), se agrega agua fría lentamente y se agita durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtra y se lava varias veces con agua hasta que el pH se vuelve neutro. El sólido se seca y se usa para la próxima etapa inmediatamente. Rendimiento: 73% (~5 g, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 6.73 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.15 (s, 3H).

20

Etapa 3-IS08115-032

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



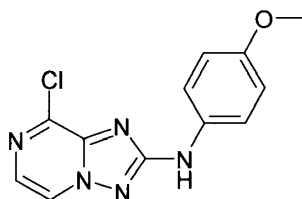
- 25 Procedimiento: A una solución de 2-amino-3-cloropirazina (3 g, 23.1 mmol) en diclorometano seco (50 mL) a TA, se agraga 2-[(aminooxi) sulfonil]-1,3, 5-trimetilbenceno (7.5 g, 34,7 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentra al mínimo, se agrega éter dietílico frío (50 ml) y se agita durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtra y se lava con dietil éter frío para obtener el producto. Rendimiento: 88% (7 g, sólido de color blancuzco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.07 (br s, 2H), 8.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.15 (s, 3H).

30

MC825_SC01

Etapa 1-FS08115-048

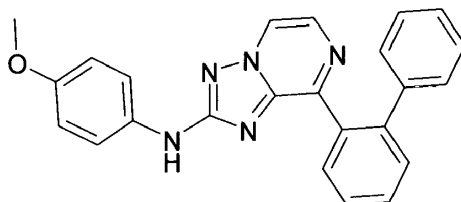
(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-amina



- 5 Procedimiento: A una solución de 4-metoxifenilisotiocianato (0.6 g, 3.63 mmol) en diclorometano seco (30 mL), se agregan mesitileno de 1,2-diamino-3-cloro-pirazinio (1.56 g, 4.54 mmol) y diisopropiltilamina (3.15 mL, 18.1 mmol) y se agita durante 1 h. Se agrega EDC.HCl (1.38 g, 7.26 mmol) y se agita durante 6 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución con gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo). Rendimiento: 80% (800 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 276,0 (M+H), RT. 3.4 min, 99.0% (Máx), 98.7% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.90 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.2, 6.8 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 2.2, 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.5 min, 99.1 % (Max), 99.2 % (254 nm).

MC825_010

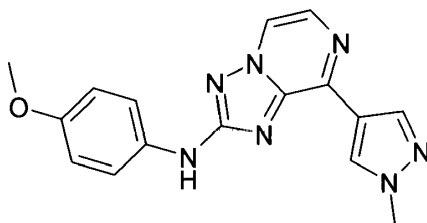
(8-Bifenil-2-il[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4metoxi-fenil)-amina (C1") (ejemplo de referencia)



- 15 Procedimiento: A una solución de (8-cloro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-il) - (4-metoxi-fenil) -amina (100 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo/agua (9: 1, 4 ml), se agregaron ácido bifenilborónico (108 mg, 0,54 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2,4,6-trisopropilbifenilo (8 mg, 0,02 mmol), acetato de paladio (4 g, 0,02 mmol) y carbonato de potasio (151 mg, 1,1 mmol), se desgasificaron brevemente y se irradiaron en microondas a 120°C durante 40 min. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se pasó a través de celite, se lavó con diclorometano/metanol (1: 1, 10 ml), el filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente de MeOH/DCM). Rendimiento: 5% (11 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 394 (M+H), RT. 4.8 min, 95.78% (Máx). 96,60% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.58 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.88, 1.08 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 1.44 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 6.86, 2.24 Hz, 2H), 7.19-7.10 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 2.20 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H).
- 20 HPLC: (Método A) RT 4.8 min, 95.88 % (Max), 96.08 % (254 nm).

MC825_028

(4-Metoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C2") (ejemplo de referencia)



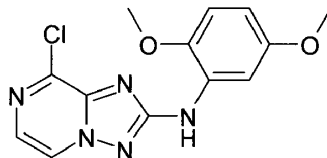
- 30 Sintetizado como se describe para Mac825_010

Rendimiento: 12% (14 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 322 (M+H), RT. 3.4 min, 92.08% (Max). 94.91% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.71 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.28 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.28 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.04 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.04 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.3 min, 94.64 % (Max), 94.3 % (254 nm).

- 35 MC825_SC02

Etapa 1-FS08115-049

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

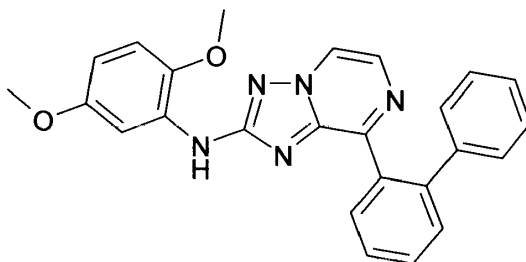


5 Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

Rendimiento: 24% (29 mg, sólido de color blancuzco). LCMS: (Método A) 306,0 (M+H), RT. 3.9 min, 98.3% (Máx), 98.8% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.97 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 4.0 min, 98.7 % (Max), 98.5 % (254 nm).

10 MC825_011

(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(2,5-dimetoxi-fenil)-amina ("C3") (ejemplo de referencia)

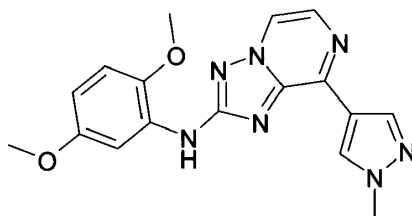


Sintetizado como se describe para MC825_010

15 Rendimiento: 7% (15.3 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 424.3(M+H), RT. 5.1 min, 97.80% (Max), 97.73% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.82 (d, *J* = 4.36 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.36 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.00 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.20, 2.36 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 5H), 6.90 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.80, 3.00 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 5.2 min, 95.63 % (Max), 96.94 % (254 nm).

20 MC825_027

(2,5-Dimetoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C4") (ejemplo de referencia)



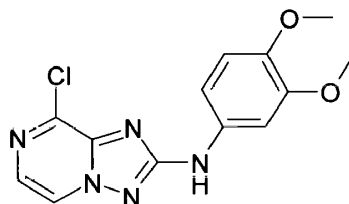
Sintetizado como se describe para Mac825_010

25 Rendimiento: 6.5 % (11 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 352.3 (M+H), RT. 3.7 min, 96.47% (Max), 96.43 % (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.74 (t, *J* = 8.16 Hz, 2H), 8.36 (d, *J* = 11.64 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.96 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.82, 3.00 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.7 min, 96.24 % (Max), 96.92 % (254 nm).

MC825_SC03

30 Etapa 1-FS08115-050

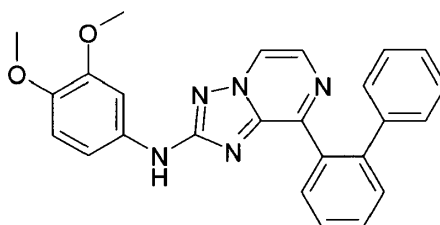
(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina



- 5 Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1. Rendimiento: 29% (74 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 306,0 (M+H), RT. 3.1 min, 98.3% (Máx), 99.1% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.89 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.60, 2.50 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.2 min, 99.6 % (Max), 99.8 % (254 nm).

MC825_007

- 10 (8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina ("C5") (ejemplo de referencia)

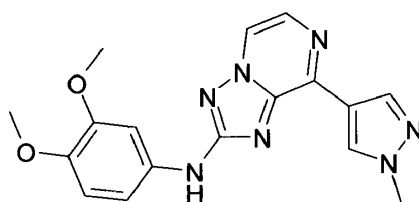


Sintetizado como se describe para MC825_010

- 15 Rendimiento: 16,7% (34,9 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 424,3 (M+H), RT. 4.5 min, 98.94% (Máx) 99,92% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.61 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 3.98 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 1.04 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.48, 1.36 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.48 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 1.72 Hz, 3H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 4.6 min, 99.45 % (Max), 99.75 % (254 nm).

MC825_031

- 20 (3,4-Dimetoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C6") (ejemplo de referencia)



Sintetizado como se describe para MC825_010

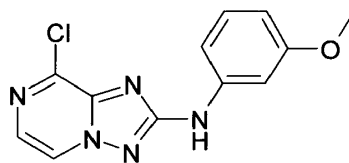
- 25 Rendimiento: 55% (95 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 352,3 (M+H), RT. 3.0 min, 98.78% (Máx). 99,06% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.72 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 0.44 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.48 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.68, 2.52 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.0 min, 97.52 % (Max), 98.55 % (254 nm).

MC825_SC04

Etapa 1-FS08115-051

- 30 (8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina

ES 2 674 451 T3

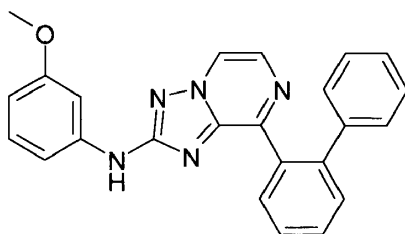


Sintetizado usando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

5 Rendimiento: 34% (145 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 276,0 (M+H), RT. 3.6 min, 98.1% (Máx), 98.4% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.14 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.36-7.35 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 4.0, 0.9 Hz, 2H), 6.55-6.52 (m, 1H), 3.75 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.8 min, 99.1 % (Max), 99.2 % (254 nm).

MC825_008

(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina ("C7") (ejemplo de referencia)



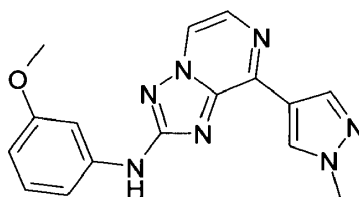
10

Sintetizado como se describe para MC825_010

15 Rendimiento: 43% (123 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 394 (M+H), RT. 4.9 min, 98.25% (Máx). 98.97% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.85 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.52 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 6.48 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.40 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 7H), 6.50 (dd, *J* = 7.92, 2.16 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 5.0 min, 99.02% (Max), 99.20 % (254 nm).

MC825_030

(3-Metoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C8") (ejemplo de referencia)



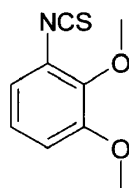
20 Sintetizado como se describe para MC825_010

Rendimiento: 35% (69.5 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 322,3 (M+H), RT. 3.5 min, 95.35% (Máx) 96.72% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.96 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.28 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.04 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.84 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 7.28 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).; HPLC: (Método A) RT 3.6 min, 98.12 % (Max), 98.34 % (254 nm).

25 MC825_SC05

Etapa 1-IS08115-044

1-Isotiocianato-2,3-dimetoxi-benceno

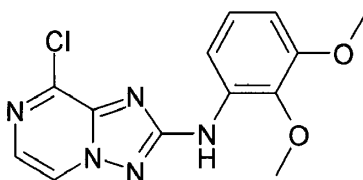


5 Procedimiento: A una solución de 2,3-dimetoxifenilamina (1 g, 6,52 mmol) en diclorometano seco (25 ml) a 0°C, se agrega diisopropiletilamina (2,3 ml, 13 mmol) y se agita durante 5 minutos. Se agrega tiofosgeno (0.55 mL, 7.2 mmol) y se agita a 0°C durante 30 min. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se detiene con agua fría, la capa se separa, se lava la capa orgánica con agua (3 x 25 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto. Rendimiento: 55% (0.7 g, goma incolora). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.09-7.06 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

Etapa 2-FS08115-045

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

10

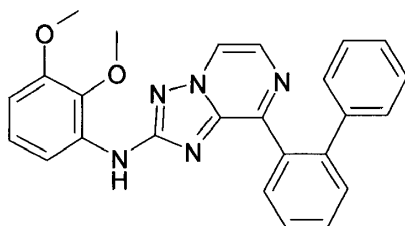


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

15 Rendimiento: 43% (378 mg, sólido blanco). LCMS: (Método A) 306,0 (M+H), RT. 3.8 min, 98.7% (Máx), 99.5% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.03 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.9 min, 99.7 % (Max), 99.7 % (254 nm).

MC825_012

(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(2,3-dimetoxi-fenil)-amina ("C9") (ejemplo de referencia)



20

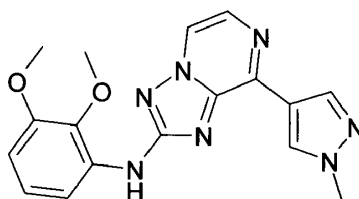
Sintetizado como se describe para MC825_010

25 Rendimiento: 15% (42 mg, sólido de color marrón pálido). LCMS: (Método A) 424,3 (M+H), RT. 5.0 min, 94.50% (Máx). 96,31% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.80 (d, *J* = 4.36 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.36 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.64 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 5H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.32, 1.20 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 5.1 min, 95.12% (Max), 95.56 % (254 nm).

MC825_032

(2,3-Dimetoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C10") (ejemplo de referencia)

ES 2 674 451 T3



Sintetizado como se describe para MC825_010

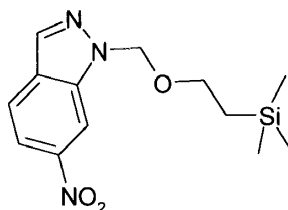
5 Rendimiento: 24% (56 mg, sólido de color marrón pálido). LCMS: (Método A) 352,3 (M+H), RT. 3.6 min, 94.27% (Máx) 94,56% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.71 (d, *J* = 4.40 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 0.52 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.32, 1.28 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.32 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.36, 1.28 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) HPLC: (Método A) RT 3.6 min, 94.40 % (Max), 94.73 % (254 nm).

MC825_SC06

Etapa 1-IS08027-086

6-Nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol

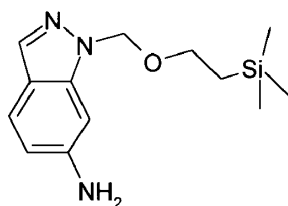
10



15 Procedimiento: A una suspensión de hidruro de sodio (60%) (1,46 g, 36,7 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (75 ml) a 0°C, se agrega una solución de 6-nitroindazol (5 g, 30,6 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (25 ml) y se agita durante 1 h. Se agrega (2- (clorometoxi) etil) trimetilsilano (5,4 ml, 30,6 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se detiene con agua fría y se concentra, el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua (2 x 75 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto crudo . El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente EA/PE) para obtener la mezcla de regioisómeros. Rendimiento: 73% (6.6 g, aceite marrón rojizo). LCMS: (Método A) 294,0 (M+H), RT. 5.5, 5.6 min, 46.4, 53.3% (Máx)

20 Etapa 2-IS08027-096

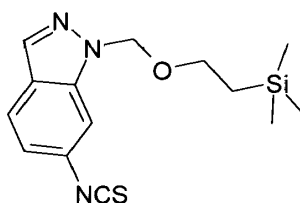
1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-ilamina



25 Procedimiento: A una solución de 6-nitro-1- (2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-indazol (6.6 g, 22.5 mmol) en alcohol absoluto (100 mL) se agrega Pd/C (10%, 0.66 g) y se agita bajo presión de hidrógeno de 1 Kg/cm³. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se lava con alcohol absoluto (100 ml). El filtrado se concentra para obtener el producto. Rendimiento: 94% (5,6 g, aceite de color marrón rojizo). LCMS: (Método A) 294,0 (M+H), RT. 3,4, 3,5 min, 21,9, 67,2% (Máx), 15,6, 64,5% (254 nm).

Etapa 3-IS08027-097

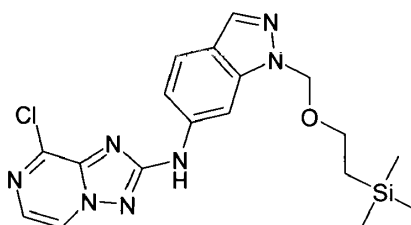
30 6-Isotiocianato-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)1H-indazol



5 Procedimiento: A una solución de 1-(2-(trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-ilamina (5,5 g, 20,8 mmol) en diclorometano seco (75 ml) a 0°C, se agrega diisopropiletilamina (7,2 ml, 41,8 mmol) y se agita durante 5 min. Se agrega tiofosgeno (1,82 ml, 23 mmol) y se agita a 0°C durante 30 minutos. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se detiene con agua fría, se separa la capa, se lava la capa orgánica con agua (3 x 75 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto. Rendimiento: 98% (6,3 g, aceite marrón rojizo). LCMS: (Método A) 416,0 (M+H), RT. 4,8, 5,1 min, 13,3, 84% (Máx), 15,3, 83,4% (254 nm).

Etapas 4-IS08027-098

10 (8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-il]-amina

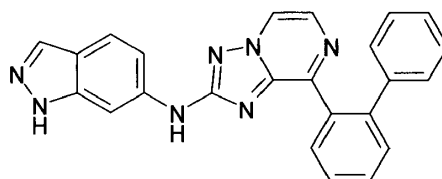


Sintetizado usando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

15 Rendimiento: 58% (5 g, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 416,0 (M+H), RT. 4,8, 5,1 min, 13,3, 84,0% (Máx), 15,3, 83,4% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.43 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), -0.12 (s, 9H).

MC825_016

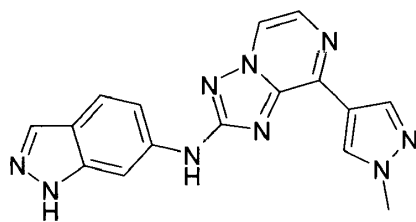
(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(1H-indazol-6-il)-amina ("C11") (ejemplo de referencia)



20 Sintetizado como se describe para MC825_010, el compuesto final se obtiene después de la desprotección del grupo SEM con TBAF en THF. Rendimiento: 8% (12.7 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 404.3 (M+H), RT. 3.9 min, 94.83% (Max). 94.44% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 12.84 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (t, J = 1.08 Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 5H), 7.15-7.11 (m, 6H). HPLC: (Método A) RT 4.0 min, 94.63 % (Max), 94.03 % (254 nm).

MC825_037

(1H-Indazo)-6-il)[8-(1-metil)-1H-pirazol-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C12") (ejemplo de referencia)

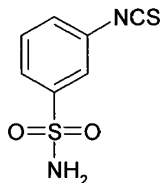


- 5 Sintetizado como se describe para MC825_010, el compuesto final se obtiene después de la desprotección del grupo SEM con TBAF en THF. Rendimiento: 12% (17 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 332.3 (M+H), RT. 2.7 min, 96.20% (Max). 97.96% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 12.86 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.28 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 0.36 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.76, 1.80 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.6 min, 97.75 % (Max), 98.73 % (254 nm).

MC825_SC07

Etapa 1-IS08149-040

- 10 3-Isotiocianato-bencenosulfonamida

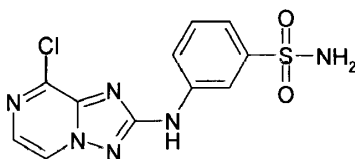


Sintetizado usando el procedimiento como se describe para MC825_SC05_Etapa 1.

- 15 Rendimiento: 80% (1 g, sólido de color marrón). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.80-7.76 (m, 2H), 7.65-7.64 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H).

Etapa 2-FS08115-047

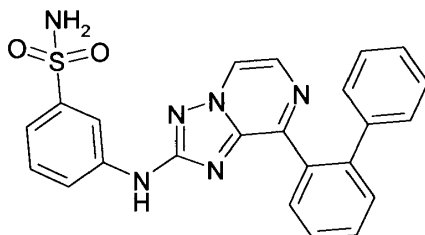
3-(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-benceno sulfonamida



- 20 Sintetizado usando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1. Rendimiento: 20% (14 mg, sólido naranja claro). LCMS: (Método A) 325,0 (M+H), RT. 2,5 min, 95,1% (Máx), 93,3% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.50 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.36 (br s, 2H). HPLC: (Método A) RT 2.5 min, 95.9 % (Max), 93.9 % (254 nm).

- 25 MC825_020

3-(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-bencenosulfonamida ("C13") (ejemplo de referencia)



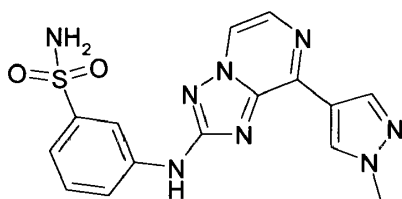
ES 2 674 451 T3

Sintetizado como se describe para MC825_010

Rendimiento: 11% (22.5 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 443 (M+H), RT. 3.9 min, 96.2% (Max). 96.5% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 5H). HPLC: (Método A) RT 4.0 min, 96.7 % (Max), 95.8 % (254 nm).

MC825_033

3-[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-bencenosulfonamida ("C14") (ejemplo de referencia)



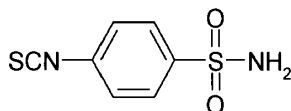
Sintetizado como se describe para MC825_010

Rendimiento: 2.6% (9 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 371 (M+H), RT. 2.5 min, 97.0% (Max). 96.2% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.36 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 4.6, 4.3 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 4.46, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 4.00 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.6 min, 97.5% (Max), 96.9 % (254 nm).

MC825_SC08

Etapla 1-IS08149-041

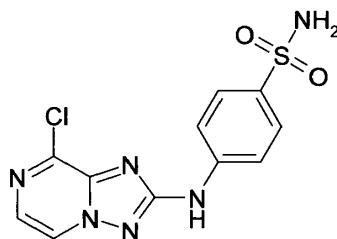
4-Isotiocianato-bencenosulfonamida



Sintetizado usando el procedimiento como se describe para MC825_SC05_Etapa 1. Rendimiento: 80% (1 g, sólido de color marrón). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.86-7.83 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.49 (br s, 2H).

Etapla 2-FS08149-042

4-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-bencenosulfonamida

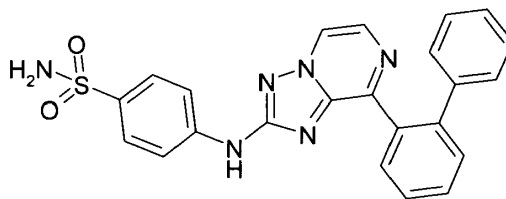


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

Rendimiento: 40% (1 g, sólido de color marrón). LCMS: (Método A) 325,0 (M+H), RT. 2.3 min, 91.1% (Máx), 84.0% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.62 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 4H), 7.20 (br s, 2H). HPLC: (Método A) RT 2.5 min, 89.2 % (Max), 87.9 % (254 nm).

MC825_001

4-(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-bencenosulfonamida ("C15") (ejemplo de referencia)

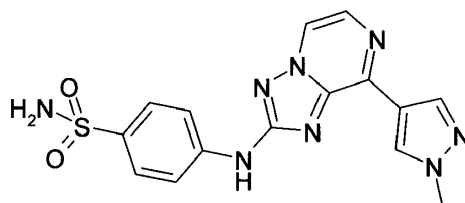


Sintetizado como se describe para Mac825_010

- 5 Rendimiento: 5.6% (11.5 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 443.0 (M+H), RT. 3.8 min, 97.1% (Max). 97.2% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 5H). HPLC: (Método A) RT 3.9 min, 95.5 % (Max), 94 % (254 nm).

MC825_021

- 10 4-[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-bencenosulfonamida ("C16") (ejemplo de referencia)



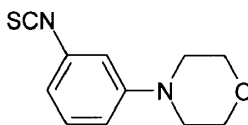
Sintetizado como se describe para MC825_010

- 15 Rendimiento: 3% (9 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 371.0 (M+H), RT. 2.5 min, 95.9% (Max). 92.6% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 10.43 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 3.99 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.5 min, 97.2% (Max), 92.9% (254 nm).

MC825_SC09

Etapas 1-IS08027-080

- 20 4-(3-Isotiocianato-fenil)-morfolina



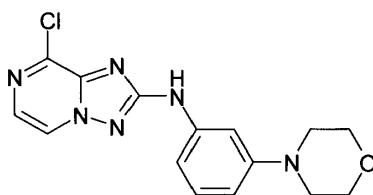
Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC05_Etapa 1.

- 25 Rendimiento: 73% (0.9 g, aceite marrón). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H).

Etapas 2-FS08115-053

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

ES 2 674 451 T3

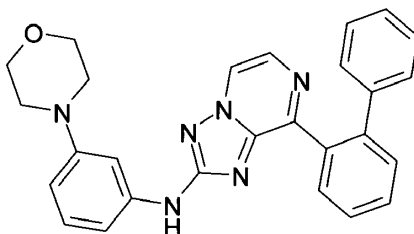


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

5 Rendimiento: 37% (500 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 331,0 (M+H), RT. 2,5 min, 99,2% (Máx), 99,5% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.00 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.55-6.58 (m, 1H), 3.76 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.10 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H). HPLC: (Método A) RT 2.6 min, 99.7 % (Max), 99.7 % (254 nm).

MC825_014

(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina ("C17") (ejemplo de referencia)



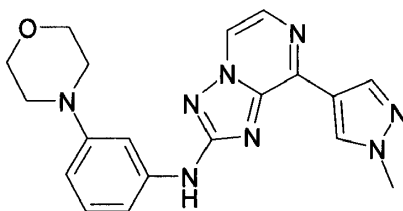
10

Sintetizado como se describe para MC825_010

15 Rendimiento: 25% (68 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 449,3 (M+H), RT. 4.0 min, 96.0% (Máx) 97,3% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.86 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.08 (m, 6H), 6.99-7.01 (m, 1H), 6.49 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.04 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H). HPLC: (Método A) RT 4.0 min, 99.1 % (Max), 99.3 % (254 nm).

MC825_041

[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina ("C18") (ejemplo de referencia)



20

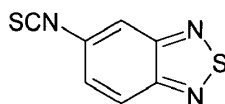
Sintetizado como se describe para Mac825_010

25 Rendimiento: 20% (46 mg, sólido de color marrón). LCMS: (Método A) 377,3 (M+H), RT. 2.6 min, 97.7% (Máx) 94.8% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.80 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.57-6.54 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.16-3.12 (m, 4H). HPLC: (Método A) RT 2.6 min, 98.99 % (Max), 97.49 % (254 nm).

MC825_SC10

Etapa 1-IS08027-081

5-Isotiocianato-benzo[1,2,5]tiadiazol

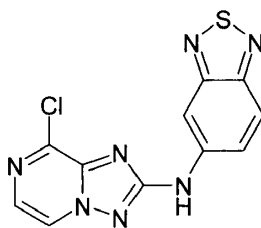


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC05_Etapa 1.

Rendimiento: 79% (1.5 g, sólido de color marrón claro). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 8.23-8.23 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 0.6, 9.2$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 2.0, 9.2$ Hz, 1H).

5 Etapa 2-FS08027-082

Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amina



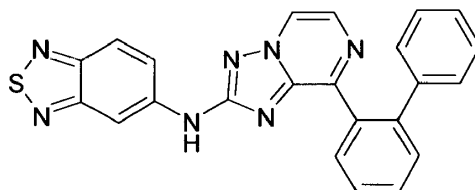
Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

- 10 Rendimiento: 42% (1 g, sólido de color marrón). LCMS: (Método A) 304,0 (M+H), RT. 3.6 min, 90.9% (Máx), 97.9% (254 nm). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.85 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 1H).

MC825_013

Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C19") (ejemplo de referencia)

15



Sintetizado como se describe para MC825_010

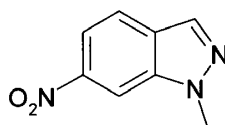
- 20 Rendimiento: 9% (18.8 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 422,0 (M+H), RT. 4.9 min, 98.6% (Máx), 99.5% (254 nm); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.53 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 5H). HPLC: (Método A) RT 4.9 min, 98.4 % (Max), 98.7 % (254 nm).

MC825_SC11

Etapa 1-IS08027-087

1-Metil-6-nitro-1H-indazol

25



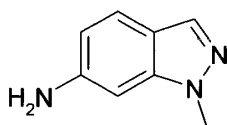
- 30 Procedimiento: A una suspensión de hidruro de sodio (60%) (1.1 g, 29.4 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (75 mL) a 0°C, se agrega una solución de 6-nitroindazol (4 g, 24.5 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (25 ml) y se agitó durante 1 h. Se añadió yodometano (1,8 ml, 29,4 mmol) y se agitó a TA durante 30 minutos. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se detiene con agua fría y se concentra, el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua (2 x 75 ml), salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra para obtener el producto

ES 2 674 451 T3

crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente EA/PE). El regioisómero requerido debe tomarse para la siguiente etapa. Rendimiento: 46% (2 g, sólido de color amarillo). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 8.59 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 4.27 (s, 3H).

Etapa 2-IS08027-093

5 1-Metil-1H-indazol-6-ilamina

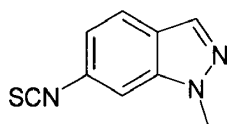


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC06_Etapa 2.

Rendimiento: 90% (1.5 g, sólido blanco). LCMS: (Método A) 148,3 (M+H), RT. 0.6 min, 92.7% (Máx)

10 Etapa 3-IS08027-094

6-Isotiocianato-1-metil-1H-indazol

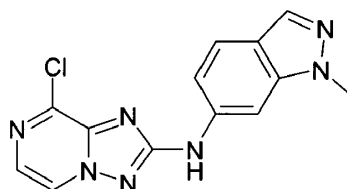


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC06_Etapa 3.

15 Rendimiento: 75% (1.5 g, sólido de color marrón). LCMS: (Método A) 190,0 (M+H), RT. 3.9 min, 95.6% (Máx)

Etapa 4-FS08027-095

(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-metil-1H-indazol-6-il)-amina

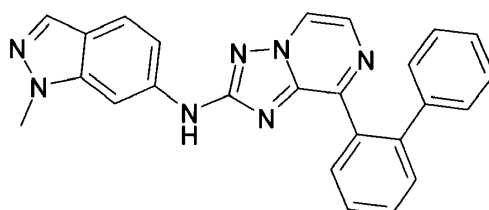


20 Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

Rendimiento: 31% (750 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 300.0 (M+H), RT. 2.3 min, 98.4 % (Max), 99.6 % (254 nm). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.17 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.4 min, 98.9 % (Max), 99.1 % (254 nm).

25 MC825_018

(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(1-metil-1H-indazol-6-il)-amina ("C20") (ejemplo de referencia)



ES 2 674 451 T3

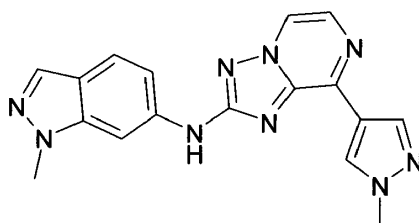
Sintetizado como se describe para MC825_010

Rendimiento: 22% (61 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 418,2 (M+H), RT. 3.7 min, 98.8% (Máx) 99,6% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.86 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.16-8.02 (m, 2H), 7.72 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 5H), 7.09-7.00 (m, 1H), 4.09 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.6 min, 99.7 % (Max), 99.6 % (254 nm).

5

MC825_039

(1-etil-1H-indazol-6-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C21") (ejemplo de referencia)



10

Sintetizado como se describe para Mac825_010

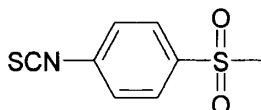
Rendimiento: 72% (166 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 346,3 (M+H), RT. 2.4 min, 99.0% (Máx) 98,6% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.95 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (t, *J* = 0.7 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.4 min, 96.5 % (Max), 97.9 % (254 nm).

15

MC825_SC12

Etapla 1-IS08115-060

1-Isotiocianato-4-metanosulfonyl-benceno

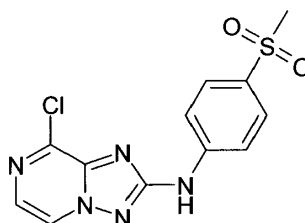


20

Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC05_Etapla 1. Rendimiento: 80% (2 g, sólido de color marrón claro). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.98 (dd, *J* = 1.9, 6.7 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 1.9, 6.7 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H).

Etapla 2-FS08115-061

25 (8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-metanosulfonyl-fenil)-amina



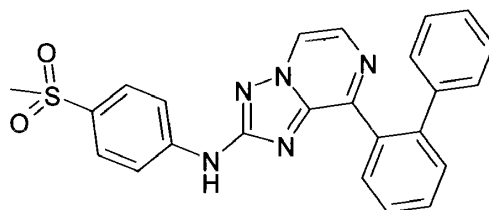
Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapla1.

Rendimiento: 44% (1.8 g, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 324,0 (M+H), RT. 2.8 min, 98,6% (Máx), 95,8% (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.77 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 4H), 3.15 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.9 min, 99.0 % (Max), 98.2 % (254 nm).

30

MC825_006

(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-amina ("C22") (ejemplo de referencia)

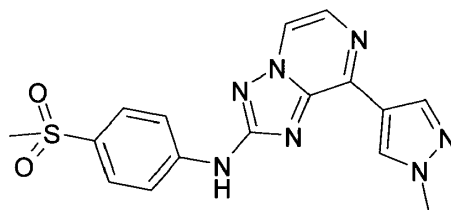


Sintetizado como se describe para MC825_010

- 5 Rendimiento: 80% (275 mg, sólido de color blancuzco). LCMS: (Método A) 442 (M+H), RT. 4.2 min, 98.53% (Máx). 96,90% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.52 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 4.36 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 7.14, 1.64 Hz, 3H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 5H), 3.14 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT4.2 min, 99.35 % (Max), 97.70 % (254 nm).

MC825_026

- 10 (4-Metanosulfonil)-fenil)-[8-(1-metil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C23") (ejemplo de referencia)



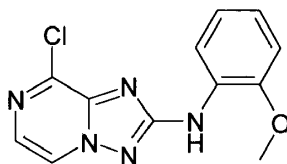
Sintetizado como se describe para MC825_010

- 15 Rendimiento: 36.5% (104 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 370 (M+H), RT. 2.8 min, 97.59% (Máx). 97,47% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.59 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 4.36 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.8 min, 98.75 % (Max), 98.32 % (254 nm).

MC825_SC13

- 20 Etapa 1-FS08115-073

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



Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

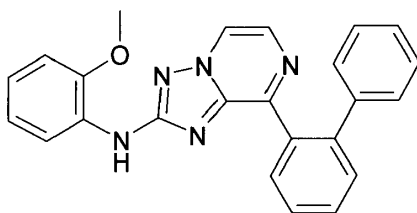
- 25 Rendimiento: 50 % (500 mg, sólido blanco). LCMS: (Método A) 276.0 (M+H), RT. 3.9 min, 96.6 % (Max), 98.4 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.93 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 3.85 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 4.0 min, 98.4 % (Max), 99.0 % (254 nm).

MC825_009

(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(2-metoxi-fenil)-amina ("C24") (ejemplo de referencia)

30

ES 2 674 451 T3

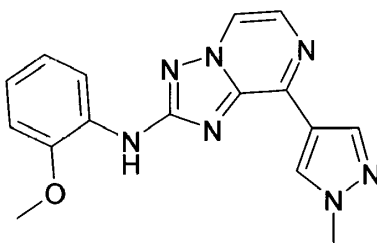


Sintetizado como se describe para Mac825_010

5 Rendimiento: 11% (40 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 394 (M+H), RT. 5.1 min, 98.86% (Max). 99.35 % (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.79 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 5H), 7.01-6.93 (m, 3H), 3.81 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 5.2 min, 98.79% (Max), 98.87 % (254 nm).

MC825_029

(2-Metoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C25") (ejemplo de referencia)



10

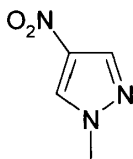
Sintetizado como se describe para Mac825_010

15 Rendimiento: 34% (99.9 mg, sólido blancuzco; LCMS: (Método A) 322 (M+H), RT. 3.8 min, 98.07% (Max). 99.10% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.71 (d, J = 4.20 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 7.38, 1.80 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.30, 2.24 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.9 min, 99.10 % (Max), 98.75 % (254 nm).

MC825_SC14

Etapla 1-IS08149-051

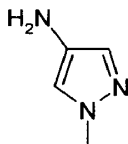
1-Metil-4-nitro-1H-pirazol



20 Procedimiento: A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5 g, 44.2 mmol) en acetonitrilo seco (100 mL), se agregan carbonato de cesio (28.8 g, 88.4 mmol) y yodometano (4.1 mL, 66.3 mmol) y calienta hasta 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua (2 × 75 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto. Rendimiento: 53 % (3 g, sólido de color amarillo).
 25 LCMS: (Método A) 128.0 (M+H), RT. 1.3 min, 99.4 % (Max), 98.6 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

Etapla 2-IS08115-071

1-Metil-1H-pirazol-4-ilamina



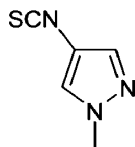
Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC06_Etapla 2.

ES 2 674 451 T3

Rendimiento: 100 % (2 g, sólido gomoso blanco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 6.95 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).

Etapa 3-IS08115-072

4-Isotiocianato-1-metil-1H-pirazol



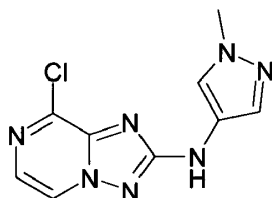
5

Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC06_Etapa 3.

Rendimiento: 70 % (2 g, sólido gomoso de color marrón). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.93 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

Etapa 4-FS08115-074

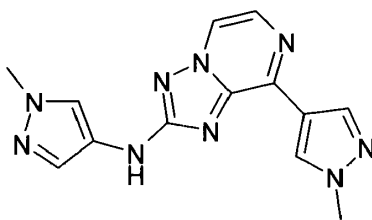
10 (8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-amina



15 Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1. Rendimiento: 40 % (500 mg, sólido de color marrón claro). LCMS: (Método A) 250.0 (M+H), RT. 2.0 min, 95.9 % (Max), 98.5 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.69 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.81 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.1 min, 95.6 % (Max), 98.7 % (254 nm).

MC825_034

(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C26") (ejemplo de referencia)



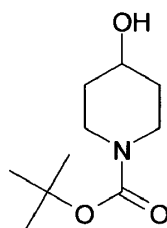
20 Sintetizado como se describe para MC825_010

Rendimiento: 22% (65 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 296 (M+H), RT. 2.2 min, 98.69% (Max). 98.55% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.54 (s, 1H), 8.63 (t, J = 4.36 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 0.52 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.64 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.3 min, 97.66 % (Max), 98.48 % (254 nm).

25 MC825_SC15

Etapa 1-IS08149-057

Tert-butil éster del ácido 4-Hidroxi-piperidin-1-carboxílico

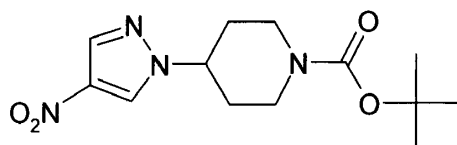


- 5 Procedimiento: A una solución de 1-boc-4-piperidona (5 g, 25.1 mmol) en alcohol absoluto (100 mL) a 0°C, se agrega borohidruro de sodio (1.4 g, 37.6 mmol) y se agita a TA durante 2 h . Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se detiene con agua fría y se concentra, el residuo se recoge en acetato de etilo (75 ml), se lava con agua (2 x 75 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto. Rendimiento: 97 % (4.9 g, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 4.68 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 3H), 2.93-2.91 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.28-1.19 (m, 2H).

Etapa 2-IS08149-058

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Nitro-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

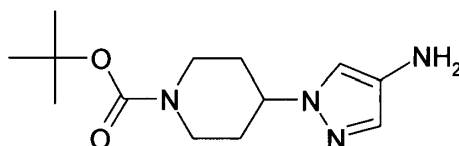
10



- 15 Procedimiento: A una solución de tert-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (5,6 g, 48,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (150 ml) a 0°C, se agregan 4-nitro-1H-pirazol (3,1 g, 27,4 mmol) y trifetilfosfina (8,6 g, 32,9 mmol) y se agita durante 5 minutos. Se agrega ditert-butilazodicarboxilato (8.2 g, 35.6 mmol) gota a gota lentamente y la mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 16 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente EA/PE). Rendimiento: 59 % (4.8 g, sólido de color marrón claro). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

20 Etapa 3-IS08115-078-A

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Amino-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

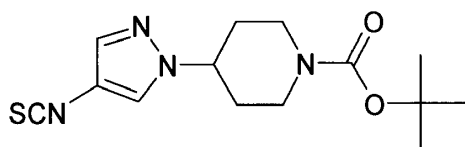


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC06_Etapa 2. El producto obtenido se toma para la próxima etapa.

- 25 Rendimiento: 100 % (1.8 g, sólido gomoso blanco).

Etapa 4-IS08115-078-B

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Isotiocianato-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

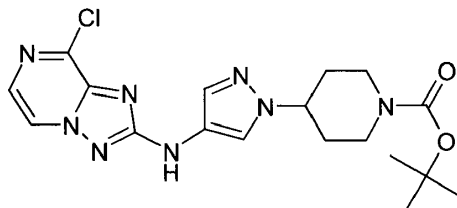


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC06_Etapa 3.

- 30 Rendimiento: 70 % (1.4 g, sólido gomoso incoloro). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.25 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Etapa 5-IS08115-079

Tert-butil éster del ácido 4-[4-(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico

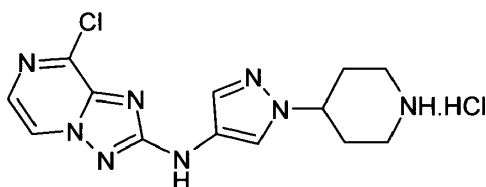


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

- 5 Rendimiento: 73 % (1 g, sólido de color marrón claro). LCMS: (Método A) 419.3 (M+H), RT. 3.9 min, 99.2 % (Max), 99.6 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.69 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

Etapa 6-FS08115-085

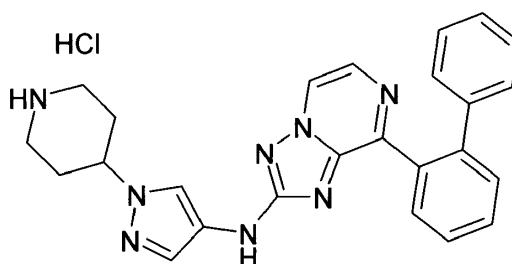
Clorhidrato de (8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-amina



- 10 Procedimiento: A una solución de tert-butil éster del ácido 4-[4-(8-cloro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamino) -pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (100 mg, 0,24 mmol) en 1,4 dioxano seco (3 ml) a 0°C, se agrega HCl en 1,4 dioxano (3 ml) y se agita durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se tritura con dietiléter y se filtra para obtener el producto. Rendimiento: 17 % (13 mg, sólido de color marrón claro). LCMS: (Método A) 319.0 (M+H), RT. 1.7 min, 96.7 % (Max), 97.8 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.77 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.85 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.76 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 4H). HPLC: (Método A) RT 1.7 min, 97.0 % (Max), 97.1 % (254 nm).

MC825_019

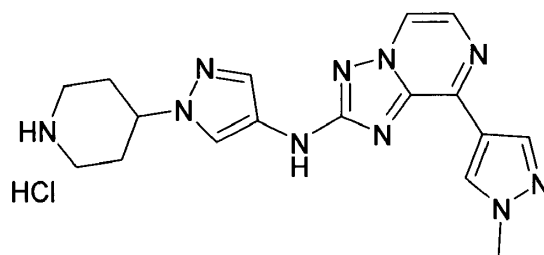
- 20 Clorhidrato de (8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-amina ("C27") (ejemplo de referencia)



- 25 Sintetizado como se describe para MC825_010, el compuesto final se obtiene después de la desprotección del grupo BOC con HCl en dioxano como se informó para MC825_SC15 etapa 6. Rendimiento: 6% (25.5 mg, Sólido de color marrón rojizo); LCMS: (Método A) 437 (M+H), RT. 3.1 min, 93.70% (Max). 93.41% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.43 (s, 1H), 8.95 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.36, 9.72 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.44 (d, J = 0.52 Hz, 1H), 7.16 (s, 3H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.36 Hz, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 4H). HPLC: (Método A) RT 3.1 min, 94.47% (Max), 92.20% (254 nm).

30 MC825_035

Clorhidrato de [8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-amina ("C28") (ejemplo de referencia)

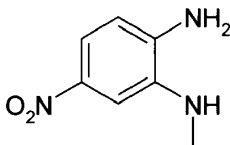


5 Sintetizado como se describe para MC825_010, el compuesto final se obtiene después de la desprotección del grupo BOC con HCl en dioxano como se informó para MC825_SC15 etapa 6. Rendimiento: 10% (47.8 mg, sólido de color amarillo). LCMS: (Método A) 365.3 (M+H), RT. 1.9 min, 94.67% (Max). 97.57% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.54 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.20 Hz, 2H), 8.35 (d, *J* = 7.36 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.28 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 0.80 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 0.64 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 2.28 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 2.32 Hz, 2H), 1.80 (t, *J* = 7.96 Hz, 2H); HPLC: (Método A) RT 1.9 min, 93.73 % (Max), 95.79 % (254 nm).

MC825_SC16

Etapa 1-IS08115-070

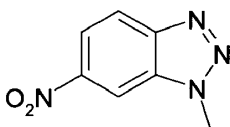
10 N2-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina



15 Procedimiento: A una solución de 4-nitro-benceno-1,2-diamina (5 g, 32,6 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (30 ml), se agregan yodometano (1,6 ml, 26,1 mmol) y solución saturada de carbonato de sodio (8 ml) y se agitan a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentra en una bomba de alto vacío y se diluye con acetato de etilo (75 ml), se lava con agua (2 × 75 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente EA /PE). Rendimiento: 55 % (3 g, sólido de color marrón rojizo); LCMS: (Método A) 166.0 (M+H), RT. 3.9 min, 98.5 % (Max), 98.1 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.71 (dd, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (br s, 3H), 2.94 (s, 3H).

20 Etapa 2-IS08115-084

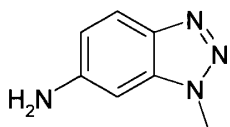
1-Metil-6-nitro-1H-benzotriazol



25 Procedimiento: A una solución de N2-metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (1 g, 6 mmol) en HCl acuoso (5 M, 20 ml) a -5°C, se agrega gota a gota lentamente una solución acuosa de nitrito de sodio (0,82 g, 11,9 mmol) y se deja que la mezcla de reacción alcance la TA y se agita durante 12 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basicifica con una solución acuosa de hidróxido de amonio (25%) a pH 8. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (50 ml), se lava con agua (2 × 50 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto. Rendimiento: 94 % (1 g, sólido de color marrón rojizo). LCMS: (Método A) 179.0 (M+H), RT. 2.4 min, 98.0 % (Max), 98.4 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 4.45 (s, 3H).

Etapa 3-IS08115-086-A

3-Metil-3H-benzotriazol-5-ilamina

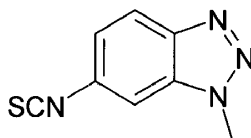


35 Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC06_Etapa 2. El producto obtenido se tomó para la siguiente etapa.

Rendimiento: 96 % (0.8 g, sólido de color marrón rojizo).

Etapa 4-IS08115-086-B

6-Isotiocianato-1-metil-1H-benzotriazol

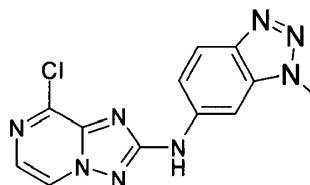


5 Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC06_Etapa 3.

Rendimiento: 70 % (0.7 g, sólido de color marrón). LCMS: (Método A) 191.0 (M+H), RT. 3.7 min, 98.6 % (Max), 98.1 % (220 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.10-8.07 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 4.28 (s, 3H).

Etapa 5-FS08115-087

(8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metil-3H-benzotriazol-5-il)-amina



10

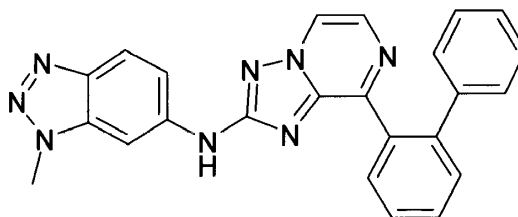
Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_SC01_Etapa1.

Rendimiento: 47 % (0.5 g, sólido de color marrón). LCMS: (Método A) 301.0 (M+H), RT. 2.7 min, 97.2 % (Max), 97.1 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.62 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.9 min, 96.8 % (Max), 96.5 % (254 nm).

15

MC825_015

8-Bifenil-2-il-(1,2,4)triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metil-3H-benzotriazol-5-il)-amina ("C29") (ejemplo de referencia)

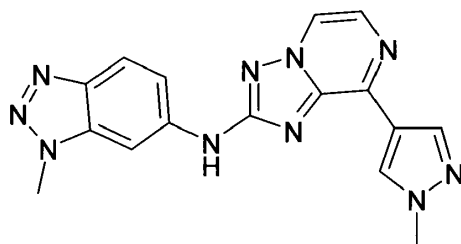


Sintetizado como se describe para MC825_010

20 Rendimiento: 26% (55 mg, sólido de color marrón pálido). LCMS: (Método A) 419 (M+H), RT. 4.1 min, 98.86% (Max), 99.35 % (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.33 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.98, 4.36 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 0.48 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 7.77-7.77 (m, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 9.04, 1.96 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 1.56 Hz, 5H), 4.23 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 4.1 min, 98.48% (Max), 99.00 % (254 nm).

25 MC825_036

(3-Metil-3H-benzotriazol-5-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C30") (ejemplo de referencia)



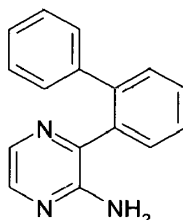
Sintetizado como se describe para MC825_010

5 Rendimiento: 52% (90 mg, sólido de color marrón pálido). LCMS: (Método A) 347 (M+H), RT. 4.0 min, 95.97% (Max) 94.27% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.44 (s, 1H), 8.77 (t, J = 4.52 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 2.72 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.36, 9.02 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.7 min, 94.15 % (Max), 93.93 % (254 nm).

MC825_005

Etapa 1-IS08149-083

3-Bifenil-2-il-pirazin-2-ilamina

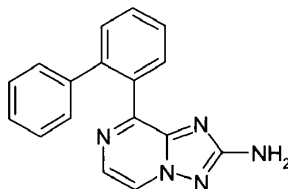


10 Procedimiento: A una solución de 2-amino-3-clorpirazina (1.0 g, 7.7 mmol) en 1,4-dioxano/agua (9: 1, 20 mL), se agregan ácido bifenil borónico (2.3 g, 11.6 mmol), 2- diciclohexilfosfino-2,4,6-trisopropilbifenilo (0,22 g, 0,46 mmol), acetato de paladio (0,05 g, 0,23 mmol) y carbonato de potasio (3,2 g, 23,1 mmol), se desgasifican brevemente y se calientan en un tubo sellado a 90°C durante 6 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de
15 reacción se pasa a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 50 ml), el filtrado se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente de MeOH/DCM).

20 Rendimiento: 52 % (1 g, sólido de color marrón claro); LCMS: (Método A) 248.3 (M+H), RT. 2.7 min, 91.2 % (Max). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 2H), 5.61 (br s, 2H).

Etapa 2-IS08149-083

8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazolo-2-ilamina

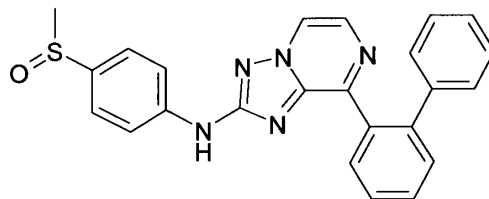


25 Procedimiento: A una solución de 3-bifenil-2-il-pirazin-2-ilamina (1 g, 4,04 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml), se agrega isotiocianato de etoxicarbonilo (0,63 g, 4,85 mmol) y se calienta hasta 50°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentra y se suspende en una mezcla de etanol/metanol (1: 1, 50 ml), hidrocloreto de hidroxilamina (1,8 g, 26,4 mmol) y diisopropiletilamina (2,7 ml, 15,8 mmol) y se calienta hasta 80°C durante 3 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentra y el residuo se toma en agua, se extrae con diclorometano
30 (30 ml), se lava con agua (2 × 30 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente de MeOH/DCM). Rendimiento: 72 % (0.8 g, sólido de color marrón claro). LCMS: (Método A) 288.3 (M+H), RT. 3.2 min, 95.9 % (Max).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.54 (s, 1H), 7.82 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.34 (br s, 2H).

Etapa 3-IS08149-085

(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-metanosulfinil-fenil)-amina ("C31") (ejemplo de referencia)



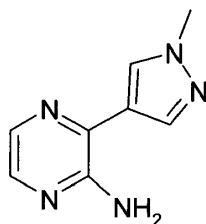
5 Procedimiento: A una solución de 8-bifenil-2-il- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina (150 mg, 0,52 mmol) en t-butanol seco (5 ml), se agregan 1-bromo-4-metano-sulfinil-benceno (303 mg, 0.0.78 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (20 mg, 0.05 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (20 mg, 0,02 mmol) y hexametildisililamida de sodio (1M/THF) (0,8 ml, 0,78 mmol), se desgasifican brevemente y se irradian en microondas a 150°C durante 1 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se filtra a través de celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 10 ml), el filtrado se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente de MeOH/DCM).
10 Rendimiento: 14 % (32 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 426.0 (M+H), RT. 3.8 min, 93.0 % (Max), 93.3 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.21 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.66-7.83 (m, 5H), 7.18-7.70 (m, 5H), 2.66 (s, 3H).

HPLC: (Método A) RT 3.7 min, 95.38 % (Max), 95.0 % (254 nm).

MC825_025

15 Etapa 1-IS08149-084

3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1,2-dihidro-pirazin-2-ilamina

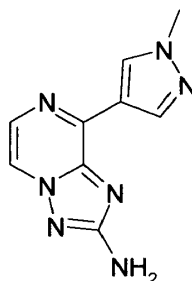


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_005_Etapa1.

20 Rendimiento: 68 % (1.1 g, sólido de color marrón claro). LCMS: (Método B) 176.0 (M+H), RT. 2.4 min, 93.6 % (Max), 94.9 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.25 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.05 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H).

Etapa 2-IS08149-086

8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina

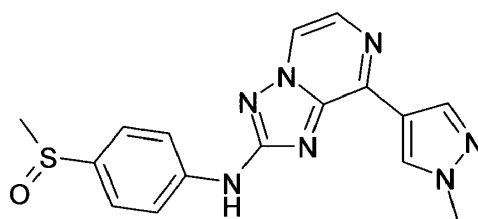


25 Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_005_Etapa 2.

Rendimiento: 44 % (0.6 g, sólido de color marrón claro). LCMS: (Método A) 216.0 (M+H), RT. 1.5 min, 99.9 % (Max). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.45 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H).

Etapa-3

30 (4-Metanosulfinil-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C32") (ejemplo de referencia)



Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_005_Etapa 3.

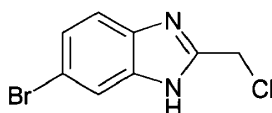
5 Rendimiento: 14 % (47 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 354 (M+H), RT. 2.52 min, 99.07% (Max). 99.04 % (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.34 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.28 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.76 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.72 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 2.4 min, 99.57 % (Max), 99.32 % (254 nm).

MC825_022

Etapa 1-IS08391-054

6-Bromo-2-clorometil-1H-benzimidazol

10



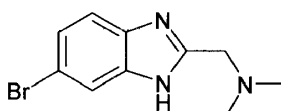
15

Procedimiento: A una solución de 4-bromobenceno-1,2-diamina (3 g, 16 mmol) en alcohol absoluto (50 ml), se agrega clorhidrato de etil-2-cloroacetimidato (5 g, 32 mmol) y se agita a TA durante 12 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se recoge en diclorometano (60 ml), se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente EA/PE). Rendimiento: 30 % (1.2 g, sólido de color marrón pálido). LCMS: (Método A) 246.0 (M+H), RT. 2.3 min, 97.4 % (Max), 97.5 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H).

Etapa 2-IS08391-055

(6-Bromo-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-dimetil-amina

20



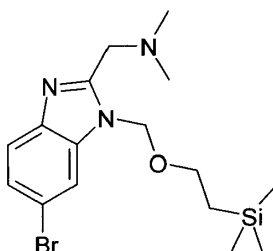
25

Procedimiento: A una solución de 6-bromo-2-clorometil-1H-benzimidazol (1,2 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml), se agrega dimetilamina (40%, 5 ml) y se agita a TA durante 2 h en un tubo sellado. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentra bajo vacuo. El residuo se recoge en diclorometano (30 ml), se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto. Rendimiento: 69 % (0.85 g, sólido de color marrón). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 13.41 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.26 (s, 6H).

Etapa 3-IS08391-056

[6-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-dimetil-amina

30

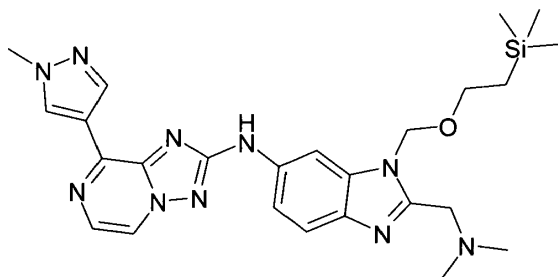


Procedimiento: A una suspensión de hidruro de sodio (60%) (0,15 g, 3,8 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) a 0°C, se agrega una solución de (6-bromo-1H-benzimidazol-2-ilmetilo) -dimetilamina (0,8 g, 3,17 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml) y se agita durante 1 h. Se agrega (2-(clorometoxi) -etil) trimetilsilano (5,4 ml, 30,6 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla

de reacción se detiene con agua fría y se concentra a alto vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua (2 x 25 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente de MeOH/DCM) para obtener la mezcla de regioisómeros. Rendimiento: 49 % (0.6 g, sólido gomoso de color marrón). LCMS: (Método A) 384.0 (M+H), RT. 4.5 min, 85.3 % (Max), 88.7 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.86-7.80 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.69-3.68 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 0.84-0.80 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

Etapa 4-IS08555-005

[2-Dimetilaminometil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-benzimidazol-5-il]-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina

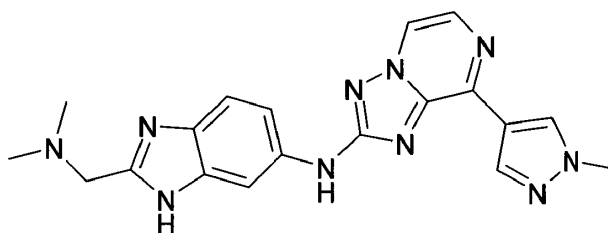


Procedimiento: A una solución de 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina (50 mg, 0,23 mmol) en t-butanol seco (3 ml), se agregan [6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-dimetilamina (130 mg, 0,35 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo (9 mg, 0,02 mmol), tris (dibenzelidenoacetona) dipaladio (0) (9 mg, 0,09 mmol) y hexametildisilamida sódica (1M/THF) (0,47 ml, 0,46 mmol) se añaden, desgasificado brevemente e irradiado en microondas a 150°C durante 1 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se filtra a través de celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 10 ml), el filtrado se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente de MeOH/DCM).

Rendimiento: 21 % (25 mg, líquido de color marrón claro). LCMS: (Método A) 519.3 (M+H), RT. 3.6, 3.8 min, 45.3, 45.8 % (Max).

Etapa 5-FS08555-008

(2-Dimetilaminometil-3H-benzimidazol-5-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C33") (ejemplo de referencia)

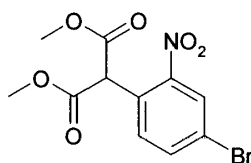


Procedimiento: A una solución de 2-dimetilaminometil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a]pirazin-2-il]-amina (25 mg, 0,24 mmol) en metanol seco (3 ml), se agrega HCl en metanol (3 ml) y se irradia en microondas a 70°C durante 1 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentra bajo vacío. El residuo se recoge en diclorometano (15 ml), se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente de MeOH/DCM). Rendimiento: 12% (16 mg, sólido de color amarillo pálido). LCMS: (Método A) 389 (M+H), RT. 2.3min, 97.88% (Max), 99.00% (254 nm); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 12.21 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.68 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (t, J = 4.32 Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). HPLC: (Método A) RT 2.0min, 98.91 % (Max), 99.19% (254 nm).

MC825_043

Etapa 1-IS08391-077

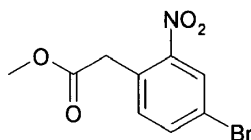
Dimetil éster del ácido 2-(4-Bromo-2-nitro-fenil)-malónico



- Procedimiento: A una suspensión de hidruro de sodio (60%) (2,13 g, 53,3 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (50 ml) a 0°C, se agrega una solución de dimetilmalonato (12 ml, 104,2 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20 mL). La mezcla de reacción se calienta hasta 100°C durante 20 min. Se añade 2,5-dibromonitrobenceno (5 g, 17,8 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml) gota a gota a TA y se calienta hasta 100°C durante 3 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se enfría con agua fría. La mezcla de reacción se concentra a alto vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo (75 ml), se lava con agua (2 × 75 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente EA/PE). Rendimiento: 80 % (4.7 g, sólido de color naranja claro). LCMS: (Método B) 330.0 (M-H), RT. 5.8 min, 91.1 % (Max), 90.8 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.30 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.69 (s, 6H).

Etapa 2-IS08391-079

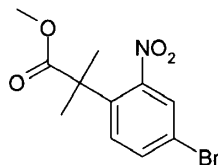
Metil éster del ácido 4-Bromo-2-nitro-benzoico



- Procedimiento: A una solución de dimetil éster del ácido 2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-malónico (4,7 g, 14,2 mmol) en DMSO (10 ml), se agregan cloruro de litio (1,2 g, 28,4 mmol) y agua (0,3 ml) y se calientan hasta 100°C durante 24 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentra a alto vacío. El residuo se diluye con diclorometano (50 ml), se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente EA/PE). Rendimiento: 20 % (0.8 gm, sólido de color marrón claro). LCMS: (Método B) 274.0 (M-H), RT. 5.8 min, 94.0 % (Max). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

Etapa 3-IS08391-082

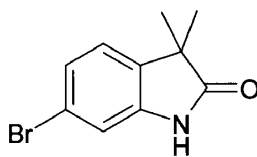
Metil éster del ácido 2-(4-Bromo-2-nitro-fenil)-2-metil-propiónico



- Procedimiento: A una suspensión de hidruro de sodio (60%) (0,28 g, 7,22 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) a 0°C, se agregan metil éster del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (0,8 g), 2,9 mmol), yodometano (0,72 ml, 11,5 mmol) y 18-corona-6 (0,8 g, 0,3 mmol) y se agitan a TA durante 2 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se detiene con agua fría. La mezcla de reacción se concentra a alto vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo (30 ml), se lava con agua (2 × 30 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente EA/PE). Rendimiento: 91 % (0.8 g, aceite de color marrón). LCMS: (Método B) 301.0 (M-H), RT. 6.2 min, 96.3 % (Max), 93.5 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

Etapa 4-IS08391-083

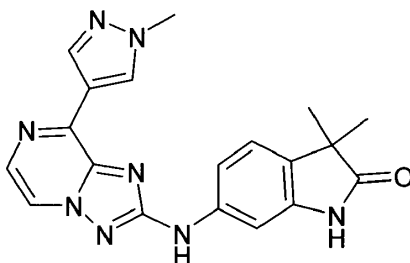
6-Bromo-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona



- 5 Procedimiento: A una solución de metil éster del ácido 2-(4-bromo-2-nitro-fenil) -2-metil-propiónico (0,6 g, 1,96 mmol) en ácido acético glacial (10 ml), se agrega polvo de hierro (0,55 g, 9.8 mmol) y se calienta hasta 100°C durante 2 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentra a alto vacío, se diluye con diclorometano y se pasa a través de Celite. El filtrado se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (sílica gel, elución en gradiente EA/PE). Rendimiento: 35 % (210 mg, sólido blanco). LCMS: (Método B) 240.0 (M-H), RT. 5.1 min, 99.5 % (Max), 99.0 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.45 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H).

Etapa 5-FS08391-085

- 10 3.3-Dimetil-6-[8-1-metil-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilaminol-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C34") (ejemplo de referencia)

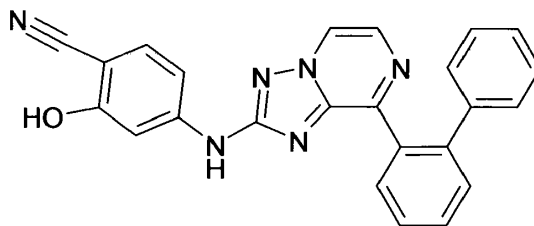


Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_005_Etapa 3.

- 15 Rendimiento: 17 % (15 mg, sólido blanco). LCMS: (Método A) 375.0 (M+H), RT. 3.1 min, 98.3 % (Max), 99.4 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.37 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.23 (s, 6H). HPLC: (Método A) RT 3.3 min, 99.7 % (Max), 99.7 % (254 nm).

MC825_044

4-(8-Bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino-hidroxibenzonitrilo ("C35") (ejemplo de referencia)

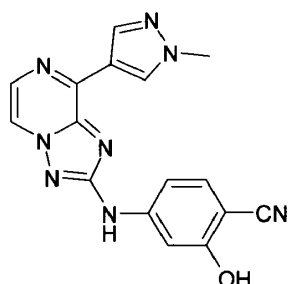


- 20 Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_005_Etapa 3.
- Rendimiento: 16 % (22 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 405.2 (M+H), RT. 4.4 min, 99.5 % (Max), 97.3 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.16-8.13 (m, 1H), 7.79-7.65 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 6H), 6.95-6.93 (m, 1H). HPLC: (Método A) RT 4.4 min, 97.4 % (Max), 96.1 % (254 nm).

25 MC825_045

Etapa 1-FS08555-007

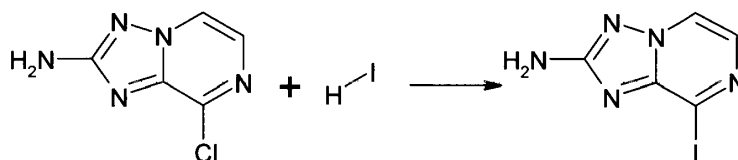
2-Hidroxil-4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzonitrilo ("C36") (ejemplo de referencia)



Sintetizado utilizando el procedimiento como se describe para MC825_005_Etapa 3.

Rendimiento: 5 % (6 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método A) 333.2 (M+H), RT. 3.4 min, 99.6 % (Max), 98.9 % (254 nm). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 11.04 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H). HPLC: (Método A) RT 3.0 min, 99.7 % (Max), 98.7 % (254 nm).

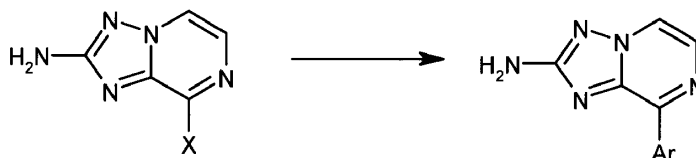
Síntesis de 8-Yodo-[1,2,4]triazolopirazin-2-ilamina



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 agregar HI (67%, 21.855 ml; 194 mmol). La mezcla se agita a 50°C durante 16 h y se monitoriza por HPLC.

La mezcla se enfría a TA, se diluye con agua. Después de añadir NaOH hasta que se alcanza el pH 14, la suspensión resultante se enfría hasta 0°C y todos los sólidos se filtran dando 8-yodo- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina (7,850 g; 30,074 mmol) como un sólido de color amarillo.

Procedimiento general para acoplamiento de Suzuki-Miyaura 1



1 eq. de 8-Halo- [1,2,4] triazolopirazin-2-ilamina, 1,1 eq de ácido borónico (o éster borónico correspondiente), 0,03 eq. acetato de paladio (II), 0.06 eq. de X-Phos y 2 eq. de carbonato de potasio se administran en un tubo de microondas cargado con una barra de agitación. El tubo se sella, se evacua y se rellena con argón. Se agrega 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 a través de una jeringa. El tubo se calienta a 150°C bajo irradiación de microondas durante un tiempo apropiado y se monitoriza mediante HPLC-MS. Al finalizar, la mezcla se diluye con acetato de etilo, se filtra sobre un tapón de Celite y se evapora bajo presión reducida.

El producto crudo se carga en sílica y se purifica por cromatografía de columna.

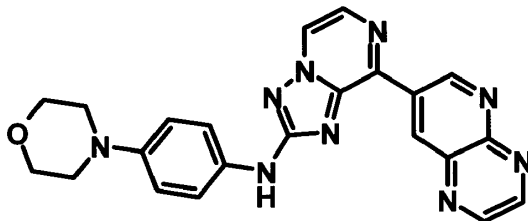
Procedimiento general para la aminación de Buchwald-Hartwig 2

1 eq. de triazolopirazina, 1.1 eq. de asociado de acoplamiento halogeno 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) (Bretofosa-Precat) en un vial con tapa de rosca o microondas se disuelven en tert.-butanol (5 ml/mmol). La mezcla se desgasifica evacuando y relleno con nitrógeno 3 veces antes de que se agregue LHMDS (2 eq. 1,1 M en THF) y la mezcla de reacción se calienta hasta 110°C y se monitoriza por HPLC. Al finalizar, la mezcla se detiene con agua, se diluye con acetato de etilo y se filtra sobre Celite. El solvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por cromatografía o HPLC preparativa.

Procedimiento general para la sustitución aromática nucleofílica 3

a una barra de agitación de vial de microondas se agrega 1 eq. de triazolopirazina, 1.1 eq. de la amina y el carbonato de potasio correspondientes (2 eq). Se agrega N,N-dimetilformamida (3 ml/mmol) y la suspensión se calienta en el microondas a 180°C. La reacción se monitoriza por HPLC. Al finalizar, la mezcla se diluye con acetato de etilo, se filtra sobre Celite y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna o HPLC preparativa.

N-(4-morfolinofenil)-8-pirido[2,3-b]pirazin-7-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina ("C37") (ejemplo de referencia)



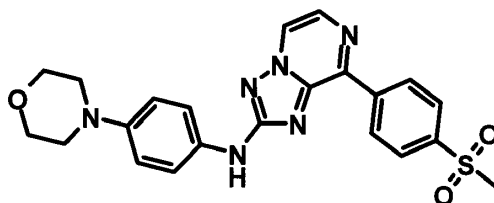
5 Se combinan 8-Yodo- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina, 7- (4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-pirido [2,3-b] pirazina (1,1 eq), acetato de paladio (II) (0,03 eq.), carbonato de potasio (3 eq.) y se suspenden en acetonitrilo y agua. La suspensión se purga con N₂ y se agrega 2- (diciclohexil-fosfino) -2', 4', 6'-trisisopropilbifenilo (0,1 eq). El recipiente de reacción se sella bajo N₂ y se calienta por irradiación de microondas hasta 150°C durante 1 h. El material crudo se purifica mediante cromatografía instantánea y se usa en la siguiente etapa.

10 Se combina 8-pirido [2,3-b] pirazin-7-il- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina, 4- (4-clorofenil) -morfolina (1,1 eq.), cloro[2- (diciclohexilfosfino) -3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil] 2- (2-aminoetil) fenilPd (II)) (0,25 eq), 2- (diciclohexilfosfino) -3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1' -bifenilo; BrettPhos (0.25 eq.) y suspenden en t-butanol. La suspensión se purga con N₂ y se agrega bis (trimetilsilil) amida de litio, (3 equivalentes, 20% (aprox. 1,06 M) de solución en THF/etilbenceno). El recipiente se sella bajo N₂ y se calienta hasta 65°C durante 2 hy luego a 110°C durante 2 h. La mezcla se filtra y se concentra. La purificación por HPLC preparativa da el compuesto del título.

Pureza por HPLC (Método C): 100%, Rt: 1,76 min, observado [M+H] = 426,2;

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.30 - 10.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.98 - 9.92 (m, 2H), 9.24 - 9.16 (m, 2H), 9.06 - 9.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 - 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.10 - 3.04 (m, 4H).

8-(4-metilsulfonilfenil)-N-(4-morfolinofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina ("C38") (ejemplo de referencia)

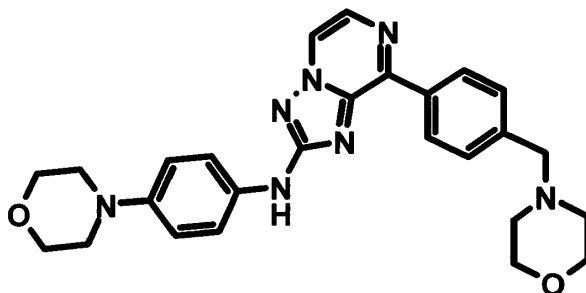


20 Síntesis análoga a "C37" usando 2- (4-metanosulfonil-fenil) -4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano para el acoplamiento de Suzuki.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,84 min, observado [M+H] = 451.2;

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]9.86 - 9.82 (s, 1H), 8.98 - 8.92 (m, 3H), 8.29 - 8.25 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 - 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 5H), 3.08 - 3.02 (m, 3H).

8-[4-morfolinometil)fenil-N-(4-morfolinofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina ("C39") (ejemplo de referencia)



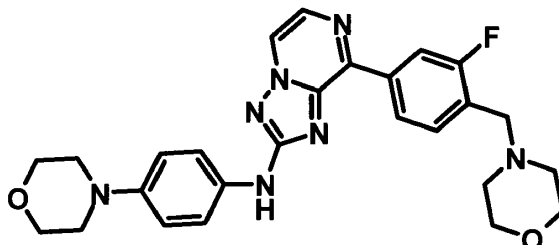
30 El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento general 1 usando 4- [4- (4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il) -bencil] -morfolina y 8-yodo- [1,2,4] triazolopirazin-2-ilamina como parejas de acoplamiento en el acoplamiento Suzuki Miyaura.

La aminación de Buchwald se realiza de manera análoga a "C37".

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,35 min, observado [M+H] = 472.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.77 - 9.73 (s, 1H), 8.87 - 8.83 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.72 - 8.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.22 - 8.17 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 - 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 5H), 3.64 - 3.59 (m, 5H), 3.59 - 3.56 (s, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 4H).

- 5 [8-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("C40") (ejemplo de referencia)

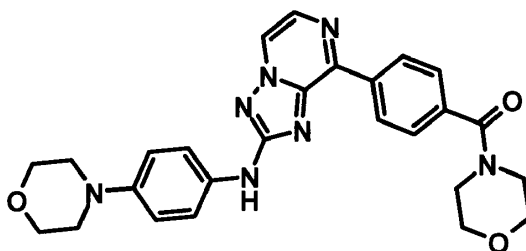


- 10 Siguiendo el procedimiento general 1 con 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-morfolina y 8-yodo-[1,2,4]triazolo-pirazin-2-ilamina como parejas de acoplamiento y el procedimiento general 2 para la aminación Buchwald-Hartwig con 4-(4-cloro-fenil)-morfolina da el compuesto del título como un sólido.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,42 min, observado [M+H] = 490.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.81 - 9.77 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.62-8.51 (m, 2H), 8.24-8.19 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 3.78 - 3.74 (m, 5H), 3.65-3.62 (s, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 4H), 3.08 - 3.03 (m, 4H), 2.48 - 2.42 (m, 4H).

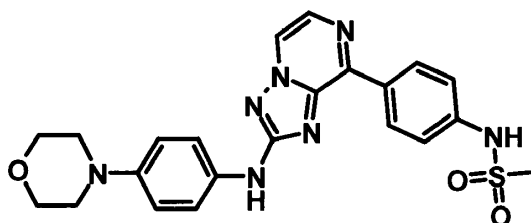
- 15 morfolin-4-il-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenilo}-metanona ("C41") (ejemplo de referencia)



- 20 Se hace reaccionar morfolin-4-y-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona con 8-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina usando el procedimiento general 1 antes de la aminación usando el procedimiento general 2. Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,71 min, observado [M+H] = 486.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.83 - 9.79 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.83 - 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.26 - 8.21 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 4H), 3.08 - 3.02 (m, 4H).

- 25 N-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenilo}-metanosulfonamida ("C42") (ejemplo de referencia)

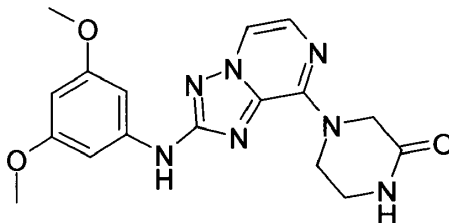


- 30 La reacción de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida con 8-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina de forma análoga al procedimiento general 1 da N-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-metanosulfonamida que se hace reaccionar con 4-(4-clorofenil)-morfolina para dar el compuesto del título como un sólido.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,80 min, observado [M+H] = 466.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.77 - 9.72 (s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.15 - 3.08 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.08 - 3.02 (m, 4H).

4-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperazin-2-ona ("C43") (ejemplo de referencia)

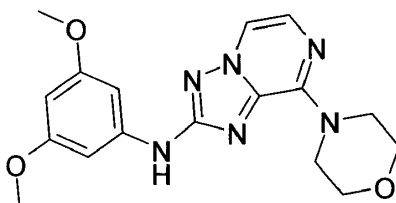


5 Se disuelven piperazin-2-ona (1.1 eq), 8-cloro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina (1 eq) en DMF y se calientan hasta 180°C en una microondas durante 1 h después del procedimiento general 3. El intermedio se hace reaccionar con 1-cloro-3,5-dimetoxi-benceno bajo condiciones de aminación como se describe en el procedimiento general 3 dando el compuesto del título como un sólido.

10 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,79 min, observado [M+H] = 370.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.76 - 9.71 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.04 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.56 (s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (s, 6H).

(3,5-dimetoxi-fenil)-(8-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("C44") (ejemplo de referencia)

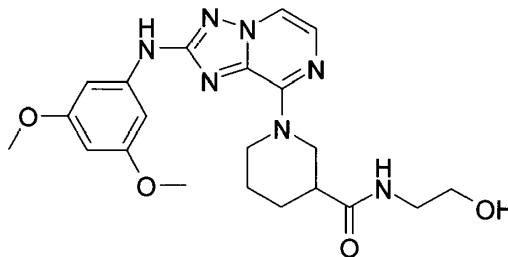


15 (3,5-Dimetoxi-fenil)-(8-morfolin-4-il- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-il) -amina se sintetiza de manera análoga a "C43" usando morfolina en lugar de piperazin-2-ona como coadyuvante de reacción en la etapa 1.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 2,10 min, observado [M+H] = 357.2;

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.70 - 9.65 (s, 1H), 8.22 - 8.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.04 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.73 - 3.71 (s, 6H).

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-3-carboxílico ("C45") (ejemplo de referencia)

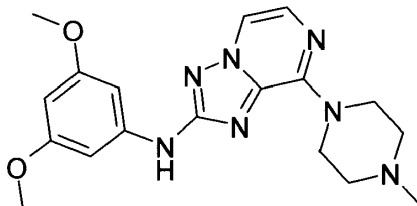


25 El compuesto del título se prepara de manera análoga a "C44" usando N-(2-hidroxietil) -piperidin-3-carboxamida como nucleófilo en lugar de morfolina en la primera etapa.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,80 min, observado [M+H] = 442.2;

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.67 - 9.62 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.04 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.22 - 5.15 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 5.12 - 5.05 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.70 (s, 6H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 5H), 1.77 - 1.69 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 3H).

(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C46") (ejemplo de referencia)

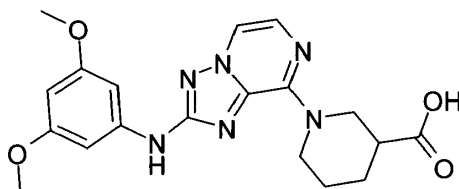


El compuesto del título se prepara de manera análoga a "C44" usando N-metilpiperazina como nucleófilo en lugar de morfolina en la primera etapa.

5 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,46 min, observado [M+H] = 370.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.69 - 9.64 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.04 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 4H), 3.75 - 3.70 (s, 6H), 2.48 - 2.45 (m, 4H), 2.27 - 2.22 (s, 3H).

10 Ácido 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-3-carboxílico ("C47") (ejemplo de referencia)

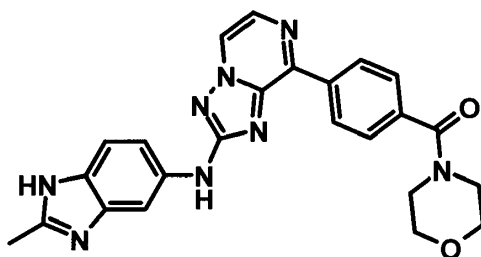


El compuesto del título se prepara de manera análoga a "C44" usando ácido piperidina-3-carboxílico como nucleófilo en lugar de morfolina en la primera etapa.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 2,02 min, observado [M+H] = 399.2;

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.67 - 9.62 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.09 - 6.03 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (s, 6H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H).

[4-[2-(2-metil-1H-benzimidazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil]-morfolin-4-il-metanona("C48") (ejemplo de referencia)



20 Se disuelven [4-(2-amino- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-8-il) -fenil] -morfolin-4-il-metanona (véase "C41", 5-bromo- 2-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-benzimidazol (1.1 eq.), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- i-propil-1,1'-bifenil] 2-(2-aminoetil)fenil] Pd (II) (0.03 eq), 2-(diciclohexilfosfino) -3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- i-propil-1,1'-bifenilo (0,03 eq) en t-butanol seco bajo nitrogeno, antes de agregar bis (trimetilsilil) amida de litio, (3 eq., 20% (ca 1,06 M) de solución en THF/etilbenceno). La mezcla resultante se calienta hasta 110°C durante 1 h. El tratamiento como se describe en el procedimiento general 3 proporciona el intermediario protegido con SEM.

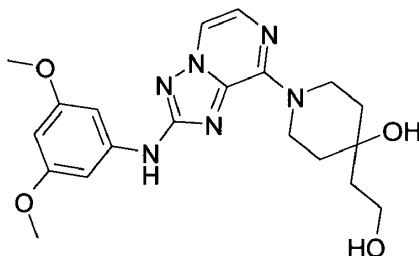
25 Se disuelve (4-[2-[2-Metil]-1- (2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzimidazol-5-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazin-8-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona en etanol. Se agrega HCl concentrado y la mezcla de reacción se calienta hasta 65°C durante 4 h y se monitoriza mediante LCMS. Al finalizar, la mezcla se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃ y las capas se separan, la fase acuosa se extrae 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄ y se concentran. La purificación proporciona el compuesto del título como un sólido.

30

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,37 min, observado [M+H] = 455.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.00 - 9.96 (s, 1H), 8.95 - 8.90 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.86 - 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.28 - 8.23 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.62 (bs, 8H), 2.51 - 2.47 (s, 4H).

- 5 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-ol ("C49") (ejemplo de referencia)

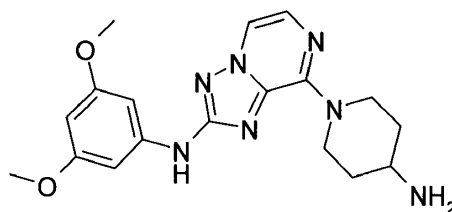


El compuesto del título se prepara de manera análoga a "C44" usando 4-(2-hidroxi-etil) piperidin-4-ol como nucleófilo en lugar de morfolina en la primera etapa.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,72 min, observado [M+H] = 415.2;

- 10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.65 - 9.60 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.09 - 6.03 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (s, 6H), 3.62 - 3.52 (m, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 6H).

[8-(4-amino-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxifenil)-amina ("C50") (ejemplo de referencia)

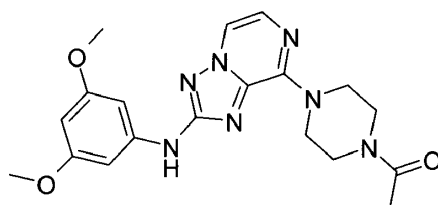


- 15 El compuesto del título se prepara de manera análoga a "C44" usando N-(4-piperidil) carbamato de tert-butilo como nucleófilo en lugar de morfolina en la primera etapa. La escisión del grupo protector Boc en condiciones estándar da [8-(4-amino-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxifenil)-amina como un sólido.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,47 min, observado [M+H] = 370.2;

- 20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.68 - 9.63 (s, 3H), 8.38 - 8.33 (s, 3H), 8.18 - 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.59 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 6.95 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 6.10 - 6.04 (m, 3H), 5.12 - 5.04 (d, J = 13.3 Hz, 6H), 3.26 - 3.14 (m, 8H), 2.56 - 2.51 (s, 1H), 1.98 - 1.90 (d, J = 12.3 Hz, 6H), 1.54 - 1.40 (m, 6H).

1-{4-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona ("C51") (ejemplo de referencia)

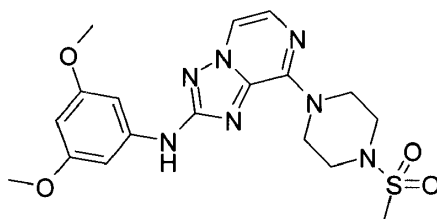


- 25 La N-(3,5-dimetoxifenil)-8-piperazin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (sintetizada como se describió anteriormente) se convierte en acetato usando condiciones estándar.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,90 min, observado [M+H] = 398.2;

- 30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.71 - 9.67 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.05 (m, 1H), 5.77 - 5.73 (s, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 3.75 - 3.71 (s, 6H), 3.64 - 3.58 (m, 3H), 2.09 - 2.05 (s, 3H).

(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C52") (ejemplo de referencia)

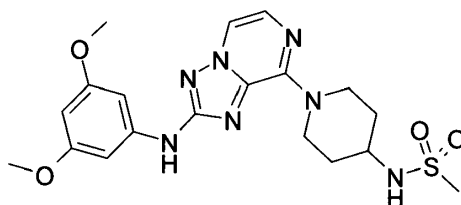


La N-(3,5-dimetoxifenil)-8-piperazin-1-il-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-amina (sintetizada como se describió anteriormente) se convirtió en el mesilato por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo bajo condiciones estándar.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 2,1 min, observado [M+H] = 434.2;

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.72 - 9.68 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.06 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.72 (s, 0H), 4.25 - 4.19 (m, 4H), 3.75 - 3.71 (s, 6H), 3.29 - 3.26 (m, 6H), 2.93 - 2.89 (s, 3H).

N-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida ("C53") (ejemplo de referencia)

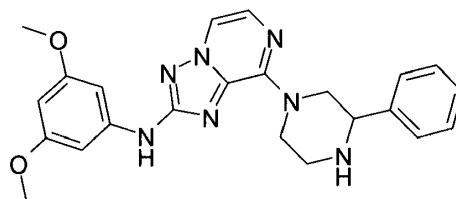


- 10 La [8-(4-Amino-piperidin-1-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a] pirazin-2-il]-(3,5-dimetoxifenil)-amina se convirtió en el compuesto del título usando condiciones estándar.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 2,0 min, observado [M+H] = 448.2;

- 15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.69 - 9.64 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.11 - 6.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.95 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.71 (s, 6H), 3.56 - 3.47 (s, 1H), 3.00 - 2.95 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H).

(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(3-fenil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C54") (ejemplo de referencia)

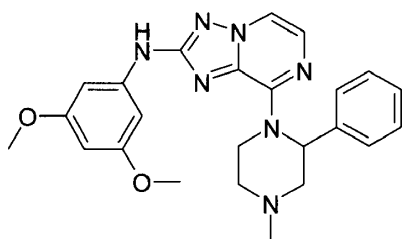


- 20 Se acoplaron 8-cloro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina y 3-fenilpiperazin-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general 3. El intermedio se aisló y la aminiación de Buchwald Hartwig siguiendo el procedimiento general 2 con 1-cloro-3,5-dimetoxi-benceno dio el compuesto del título como un sólido.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,65 min, observado [M+H] = 432.2;

- 25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.63 - 9.59 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 6.91 - 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.08 - 6.03 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.22 - 5.12 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H).

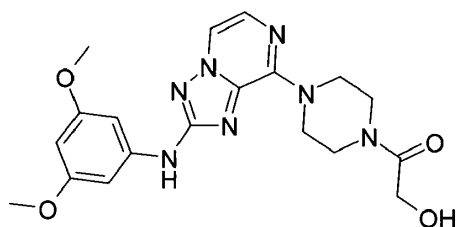
(3,5-dimetoxi-fenil)-[8-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C55") (ejemplo de referencia)



5 Se acoplan 8-cloro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina y 1-metil-3-fenilpiperazina de acuerdo con el procedimiento general 3. El intermedio se aísla y la aminación de Buchwald Hartwig siguiendo el procedimiento general 2 con 1-cloro-3,5-dimetoxi-benceno da el compuesto del título como un sólido. Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,68 min, observado [M+H] = 446.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.68 - 9.64 (s, 2H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 4H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 4H), 6.08 - 6.03 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (s, 12H), 2.87 - 2.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (s, 5H), 2.19 - 2.10 (m, 2H).

10 1-{4-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperazin-1-il}-2-hidroxi-etanona ("C56") (ejemplo de referencia)

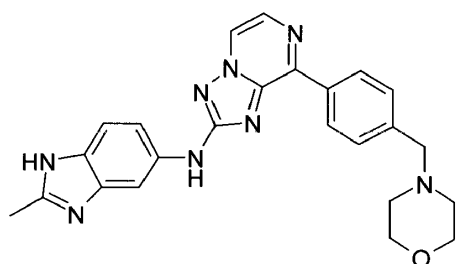


La reacción de 3,5-dimetoxi-fenil)-(8-piperazin-1-il- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-il) -amina, sintetizada como se describió anteriormente, con el ácido 2-hidroxiacético bajo condiciones estándar da el compuesto del título como un sólido.

15 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,80 min, observado [M+H] = 414.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.71 - 9.67 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.06 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 4H), 3.75 - 3.71 (s, 6H), 3.66 - 3.62 (s, 2H), 3.55 - 3.50 (d, J = 5.3 Hz, 2H).

20 (2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C57") (ejemplo de referencia)

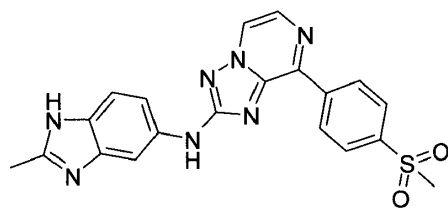


El compuesto del título se sintetiza de manera análoga a "C49" con 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-bencil]-morfolina como asociado de acoplamiento en la Reacción de Suzuki

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,10 min, observado [M+H] = 441.2;

25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.98 - 9.94 (s, 1H), 8.90 - 8.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 2H), 8.24 - 8.20 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.13 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 3.42 - 3.38 (s, 4H), 2.57 - 2.53 (s, 2H), 2.49 - 2.47 (s, 2H).

[8-(4-metanosulfonyl-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-amina ("C58") (ejemplo de referencia)

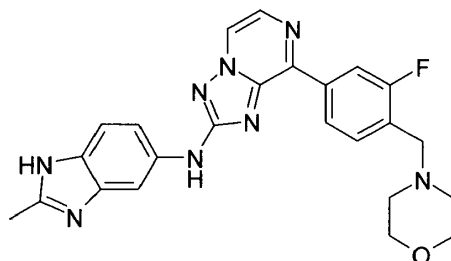


La [8-(4-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-il]-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il) -amina se sintetiza de manera análoga a "C49" y "C38".

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,41 min, observado [M+H] = 420.0;

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.01 - 9.97 (s, 1H), 9.02 - 8.96 (m, 3H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (s, 3H), 2.49 - 2.46 (s, 3H).

[8-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-amina ("C59") (ejemplo de referencia)

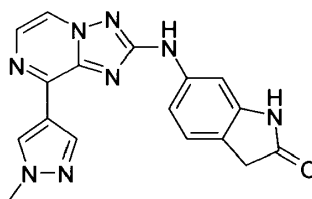


- 10 El compuesto del título se sintetiza de manera análoga a "C49" y "C38".

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,15 min, observado [M+H] = 459.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.95 - 9.91 (s, 1H), 8.94 - 8.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 3.64 - 3.63 (s, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 4H), 2.49 - 2.47 (s, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 7H).

- 15 6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C60") (ejemplo de referencia)

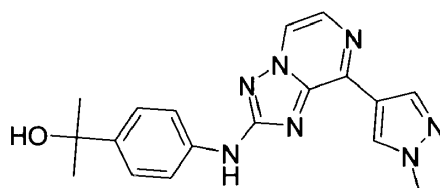


La 8-(1-metilpirazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-amina, sintetizada como se describió anteriormente, se acopla con 6-cloro-oxindol de acuerdo con el procedimiento general 2.

- 20 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,56 min, observado [M+H] = 347.2;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.49 - 10.44 (s, 1H), 9.98 - 9.93 (s, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 2H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 - 4.03 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (s, 2H).

- 25 2-{4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenilo}-propan-2-ol ("C61") (ejemplo de referencia)



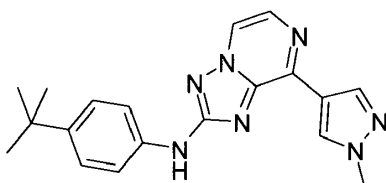
ES 2 674 451 T3

Se hacen reaccionar 2-(4-Bromofenil)propan-2-ol y 8-(1-metilpirazol-4-il)-[1,2,4] triazolo- [1,5-a] pirazin-2-amina bajo condiciones de Buchwald Hartwig como se describe en el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1.71 min, observado [M+H] = 350.2;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.84 - 9.79 (s, 1H), 8.74 - 8.64 (m, 2H), 8.43 - 8.37 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.90 - 4.85 (s, 1H), 4.02 - 3.97 (s, 3H), 1.46 - 1.41 (s, 7H).

(4-tert-butil-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C62") (ejemplo de referencia)

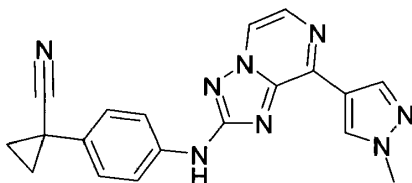


10 8-(1-Metilpirazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-amina, como se describió anteriormente, se acopla con 1-bromo-4-tert-butilo- benceno de acuerdo con el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 2.46 min, observado [M+H] = 348.2;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.81 - 9.76 (s, 1H), 8.72 - 8.63 (m, 2H), 8.42 - 8.37 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (s, 3H), 1.31 - 1.26 (s, 9H).

15 1-{4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenilo}-ciclopropanocarbonitrilo ("C63") (ejemplo de referencia)

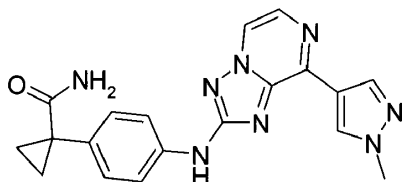


La reacción de 8-(1-metilpirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina con 1-(4-clorofenil) -1-ciclopropanocarbonitrilo siguiendo el procedimiento general 2 da el compuesto del título como un sólido.

20 Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 2,00 min, observado [M+H] = 357.1;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.04 - 10.00 (s, 1H), 8.74 - 8.69 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.68 - 8.64 (s, 1H), 8.41 - 8.37 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.01 - 3.97 (s, 3H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.47 - 1.41 (m, 2H).

25 Amida del ácido 1-{4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenilo}-ciclopropanocarboxílico ("C64") (ejemplo de referencia)

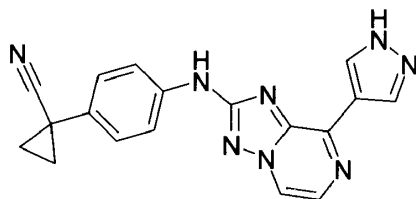


30 Se disuelve 1-{4-[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarbonitrilo en metanol antes de agregar carbonato de potasio (5 eq.), DMSO (3,5 eq) e hidrogenoperóxido (solución al 30%, 5 eq). La mezcla se agita durante 5 h y se monitoriza mediante LCMS MS. Se añadió DMSO (3,5 eq) e hidrogenoperóxido (solución al 30%, 5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentra y el material crudo se purifica por cromatografía de columna.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1.70 min, observado [M+H] = 375.1;

35 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.98 - 9.94 (s, 1H), 8.74 - 8.69 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.68 - 8.64 (s, 1H), 8.41 - 8.37 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 - 6.97 (s, 1H), 6.05 - 6.01 (s, 1H), 4.01 - 3.97 (s, 3H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H).

1-{4-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenilo}-ciclopropanocarbonitrilo ("C65") (ejemplo de referencia)

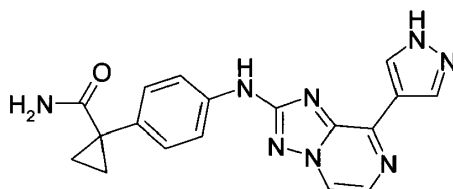


5 8-Cloro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina se hace reaccionar primero con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando el procedimiento general 1 y luego con 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarbonitrilo siguiendo el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,84 min, observado [M+H] = 343.1;

10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.37 - 13.33 (s, 1H), 10.03 - 9.99 (s, 1H), 8.74 - 8.69 (m, 2H), 8.46 - 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H).

Amida del ácido 1-{4-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenilo}-ciclopropanocarboxílico ("C66") (ejemplo de referencia)

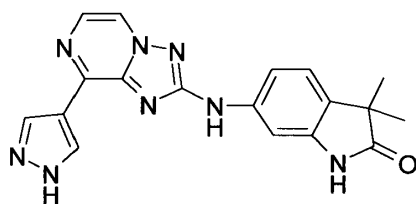


15 La saponificación de 1-{4-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarbonitrilo de manera análoga a "C64" da el compuesto del título como un sólido.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,56 min, observado [M+H] = 361.1;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.38 - 13.34 (s, 1H), 9.96 - 9.92 (s, 1H), 8.75 - 8.69 (m, 2H), 8.46 - 8.42 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (s, 1H), 6.06 - 6.02 (s, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H).

20 3,3-dimetil-6-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C67") (ejemplo de referencia)

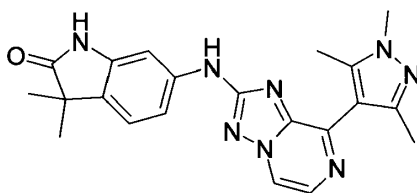


25 La 8-(1H-Pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo [1,5-a] pirazin-2-amina sintetizada como se describió anteriormente, se hace reaccionar con 6-cloro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona bajo condiciones de Buchwald Hartwig usando el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,67 min, observado [M+H] = 361.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.43 - 13.39 (s, 1H), 10.43 - 10.39 (s, 1H), 9.94 - 9.90 (s, 1H), 8.78 - 8.74 (s, 1H), 8.73 - 8.68 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.50 - 8.46 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.28 - 1.24 (s, 6H).

30 3,3-dimetil-6-[8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C68") (ejemplo de referencia)



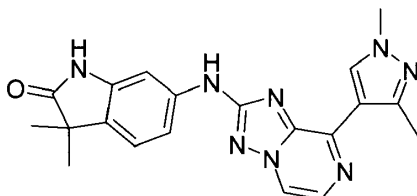
5

La 8- (1,3,5-Trimetilpirazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-amina, sintetizada por reacción de 8-cloro- [1,2, 4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina con ácido (1,3,5-trimetilpirazol-4-il) borónico siguiendo el procedimiento 1, se acopla con 6-cloro-3,3-dimetil-1, 3-dihidro-indol-2-ona bajo condiciones de Buchwald Hartwig usando el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,69 min, observado [M+H] = 419.1;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.36 -10.31 (s, 1H), 9.83 - 9.78 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (s, 3H), 2.39 - 2.34 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (s, 3H), 1.25 -1.20 (s, 6H).

10 6-[8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C69") (ejemplo de referencia)

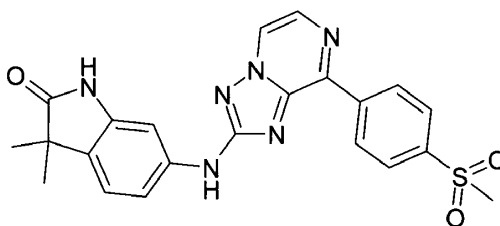


La molécula del título se sintetiza de manera análoga a "C68" pero utilizando 1,3-dimetil-4- (4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol como ácido borónico en la primera reacción de Suzuki.

15 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,90 min, observado [M+H] = 389.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.34 - 10.29 (s, 1H), 9.89 - 9.84 (s, 1H), 8.81 - 8.76 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 3.95 - 3.90 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (s, 3H), 1.27 - 1.22 (s, 6H).

20 6-[8-(4-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C70") (ejemplo de referencia)

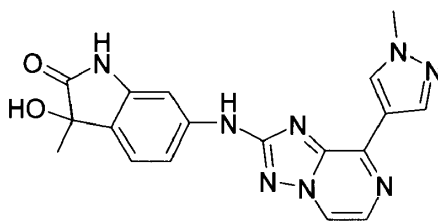


La 8-(4-metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina, sintetizada como se describió anteriormente, se acopla con 6-cloro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona bajo condiciones de Buchwald Hartwig usando el procedimiento general 2.

25 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,95 min, observado [M+H] = 449.0;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.42 - 10.37 (s, 1H), 10.13 - 10.08 (s, 1H), 9.02 - 8.94 (m, 3H), 8.35 - 8.29 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.23 - 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (s, 3H), 1.27 - 1.25 (m, 6H).

30 3-hidroxi-3-metil-6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C71") (ejemplo de referencia)

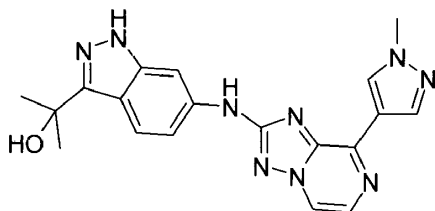


La 8-(1-Metilpirazol-4-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a] pirazin-2-amina se hace reaccionar con 6-bromo-3-hidroxi-3-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona, disponible por adición de bromuro de metilmagnesio a 6-bromo-isatina, para dar el compuesto del título como un sólido.

5 Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,51 min, observado [M+H] = 377.1;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.26 - 10.22 (s, 1H), 9.98 - 9.94 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 2H), 8.41 - 8.37 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 5.71 - 5.67 (s, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 1.38 - 1.34 (s, 3H).

10 2-{6-[8-metil-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1H-indazol-3-il}-propan-2-ol ("C72") (ejemplo de referencia)



El 2-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-propan-2-ol se sintetiza a través de la siguiente secuencia:

15 La 6-bromo-1H-indol-2,3-diona se trata con hidróxido de sodio (1,1 eq) en agua a 30°C hasta que se disuelven todos los sólidos. Se agrega nitrito de sodio (1.1 eq) disuelto en una pequeña cantidad de agua lentamente a esta temperatura y la solución se agita durante 30 minutos adicionales. La mezcla se agrega lentamente a una solución de ácido sulfúrico (1,9 eq) en agua a 0°C manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Después de 20 minutos adicionales a esta temperatura, se agrega lentamente una mezcla de cloruro de estaño (II) (2,4 eq) en agua y ácido clorhídrico. Después de 2 h de agitación a 0°C de tratamiento por filtración sobre celite, el lavado con acetona y la eliminación del solvente a vacío da el ácido carboxílico intermedio. El ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico se convierte en el metil éster correspondiente siguiendo procedimientos estándar.

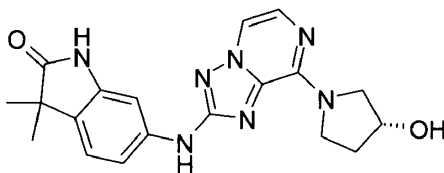
20 El metil éster del ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico se trata con bromuro de metilmagnesio (6,6 eq) a 0°C y luego se calienta lentamente hasta TA. Al finalizar, la mezcla se detiene con cloruro de amonio saturado y el material crudo se purifica por cromatografía.

25 La reacción de 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina y 2-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-propan-2-ol da el compuesto del título como un sólido.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,58 min, observado [M+H] = 390.1;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.42 - 12.38 (s, 1H), 10.07 - 10.03 (s, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.44 - 8.40 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.12 - 5.08 (s, 1H), 4.03 - 3.99 (s, 3H), 1.61 - 1.57 (s, 6H).

30 6-[8-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C73") (ejemplo de referencia)



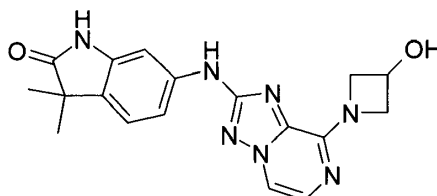
35 (R)-1-(2-Amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-8-il)-pirrolidin-3-ol, sintetizado por reacción de 8-cloro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina y (R)-pirrolidin-3-ol siguiendo el procedimiento general 3, se acopla con 6-cloro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona bajo condiciones de Buchwald Hartwig usando el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,41 min, observado [M+H] = 380.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.59 - 9.55 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.01 - 4.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (s, 5H), 3.20 - 3.15 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.24 - 1.20 (s, 6H).

5

6-[8-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C74") (ejemplo de referencia)

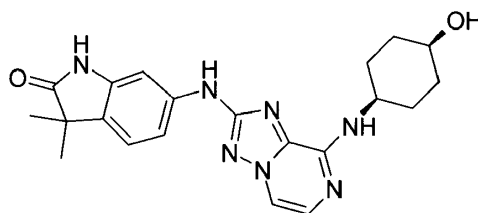


10 1-(2-Amino- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pirazin-8-il)-azetidin-3-ol, disponible por sustitución nucleofílica de 8-cloro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina con azetidin-3-ol usando el procedimiento general 3, se hace reaccionar bajo condiciones de aminación descritas en el procedimiento general 2 con 6-cloro-3,3-dimetil-1,3- dihidro-indol-2-ona dando el compuesto del título como un sólido.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,44 min, observado [M+H] = 366.1;

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.37 - 10.24 (s, 1H), 9.69 - 9.57 (s, 1H), 8.10 - 7.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (s, 1H), 1.27 - 1.18 (s, 6H).

cis-6-[8-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C75") (ejemplo de referencia)



20 El compuesto del título se obtiene usando el procedimiento descrito para "C74" usando cis-4-amino-ciclohexanol como asociado de acoplamiento en la sustitución nucleofílica

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,50 min, observado [M+H] = 408.2;

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.31 - 10.17 (s, 1H), 9.60 - 9.44 (s, 1H), 8.06 - 7.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 4H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (s, 6H).

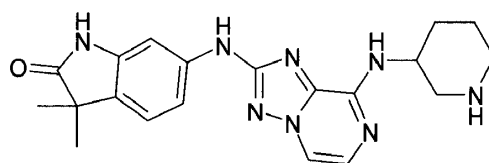
trans-6-[8-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C76") (ejemplo de referencia)

30 El compuesto del título se obtiene usando el procedimiento descrito para "C74" usando trans-4-amino-ciclohexanol como asociado de acoplamiento en la sustitución nucleofílica.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,50 min, observado [M+H] = 408.2;

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.27 - 10.23 (s, 1H), 9.44 - 9.40 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (s, 1H), 3.20 - 3.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.23 - 1.21 (s, 6H).

3,3-dimetil-6-[8-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C77") (ejemplo de referencia)

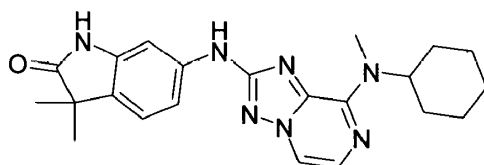


- 5 8-cloro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina, disuelto en acetonitrilo, se calienta junto con tert-butil éster del ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico y N- etildiisopropilamina a 120°C durante 18 h. La aminiación de Buchwald Hartwig del intermedio aislado con 6-cloro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona usando el procedimiento general 1, da, después de escindir el grupo Boc bajo condiciones estándar, el compuesto del título.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,53 min, observado [M+H] = 393.2;

- 10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.29 - 10.25 (s, 1H), 9.45 - 9.41 (s, 1H), 8.20 - 8.16 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.15 - 3.14 (s, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (s, 1H), 2.00 - 1.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (s, 6H).

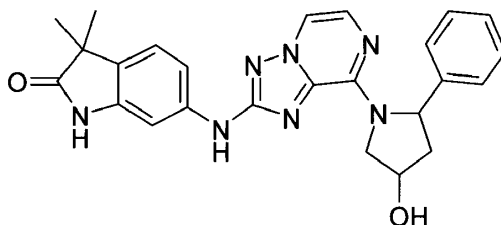
6-[8-(ciclohexil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C78") (ejemplo de referencia)



- 15 El compuesto del título se sintetiza usando la secuencia descrita para "C76" usando ciclohexil-metilamina como asociado de reacción en la sustitución nucleofílica.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1.85 min, observado [M+H] = 406.2.

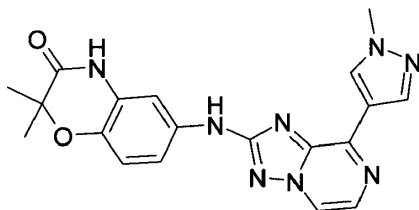
6-[8-(4-hidroxi-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C79") (ejemplo de referencia)



- 20 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,87 min, observado [M+H] = 456.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.59 - 9.55 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (s, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (s, 1H), 1.25 - 1.21 (d, J = 1.3 Hz, 6H).

- 25 2,2-dimetil-6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona ("C80") (ejemplo de referencia)

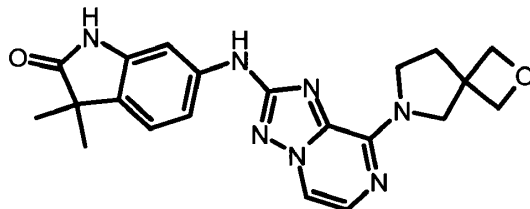


8- (1-Metil-1H-pirazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina se acopla con 6-cloro-2,2-dimetil-4H -benzo [1,4] oxazin-3-ona, disponible por reacción de 2-amino-4-clorfenol con bromuro de 2-bromo-2-metil-propanoilo bajo condiciones básicas, usando el procedimiento general 2 da el compuesto del título como un sólido.

- 30 Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,88 min, observado [M+H] = 391.1;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.71 - 10.67 (s, 1H), 9.83 - 9.79 (s, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 2H), 8.42 - 8.38 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 1.42 - 1.38 (s, 6H).

3,3-dimetil-6-[8-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C81")

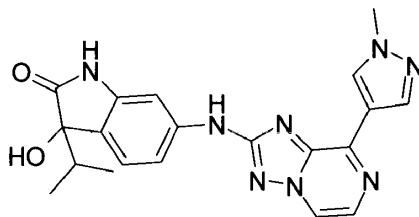


5 Siguiendo la misma secuencia que la descrita para "C76", pero utilizando 2-oxa-6-aza-espiro[3.4] octano como nucleófilo en la primera etapa, se obtiene el compuesto del título como un sólido.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,52 min, observado [M+H] = 406.2;

10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.30 - 10.25 (s, 1H), 9.61 - 9.56 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.59 - 4.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.20 - 4.15 (s, 2H), 3.91 - 3.86 (s, 2H), 3.20 - 3.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

3-hidroxi-3-isopropil-6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C82") (ejemplo de referencia)

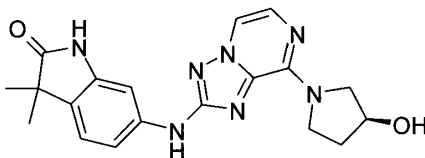


15 La adición de cloruro de isopropilmagnesio a 6-bromoisatina a -78°C en THF da después del tratamiento habitual 6-bromo-3-hidroxi-3-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona que se hace reaccionar con 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina usando el procedimiento general 2 para dar el compuesto del título como un sólido.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,70 min, observado [M+H] = 405.2;

20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.26 - 10.22 (s, 1H), 10.00 - 9.96 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 2H), 8.41 - 8.37 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.63 - 5.59 (s, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.03 - 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.68 - 0.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

25 6-[8-((S)-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C83") (ejemplo de referencia)

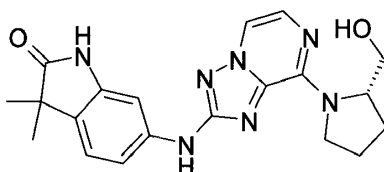


El compuesto se sintetiza usando el procedimiento descrito para 6-[8-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamino] -3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona con (S)-3-hidroxi-pirrolidina como nucleófilo.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,42 min, observado [M+H] = 380.2;

30 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.38 - 10.18 (s, 1H), 9.70 - 9.46 (s, 1H), 8.07 - 7.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 5.09 - 4.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.77 (s, 3H), 2.18 - 1.82 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (s, 6H).

6-[8-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C84") (ejemplo de referencia)



El compuesto del título se sintetiza usando la secuencia descrita para "C76" usando (S)-(+)-2- (hidroximetil) -Pirrolidina como asociado de reacción en la sustitución nucleofílica.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,52 min, observado [M+H] = 394.2;

- 5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.26 - 10.22 (s, 1H), 9.57 - 9.53 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.73 - 4.69 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (s, 1H), 3.94 - 3.90 (s, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (s, 6H).

Los siguientes compuestos se sintetizan usando una de las siguientes secuencias:

10 Secuencia A:

Se disuelve 8-cloro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina en DMF o acetonitrilo. Se agrega una base apropiada (por ejemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃ o N-Etildiisopropilamina, 2.5 eq.) y el nucleófilo necesario (1.5 eq.) y la mezcla se calienta hasta 130°C (en acetonitrilo) o 180°C en DMF mediante calentamiento convencional o por irradiación de microondas y monitorizado a través de LCMS. Una vez completado, el tratamiento usual (por ejemplo, filtración sobre Celite así como la purificación por cromatografía) da la triazolopirazina 8-sustituida deseada.

- 15

Este intermedio se hace reaccionar con 6-cloro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona bajo condiciones de Buchwald-Hartwig en tert-butanol con cloro [2-(diciclohexilfosfino) -3,6-dimetoxi- 2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil]2- (2-aminoetil) fenil Pd (II) (0,05 eq) como catalizador y LHMSD (2 eq.) como base en 110°C y monitorizado a través de LCMS.

Manipulación y purificación a través de LCMS preparativa o cromatografía de columna da los compuestos deseados.

- 20 En algunos casos, es necesaria una etapa de desprotección adicional para obtener el producto deseado.

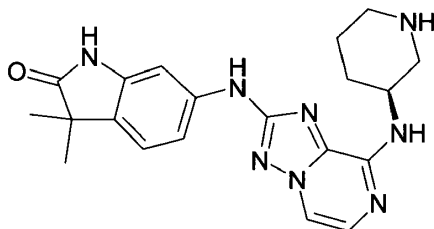
Secuencia B:

6-[(8-Cloro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-il) amino] -3,3-dimetil-indolin-2-ona disponible por los métodos descritos anteriormente se hace reaccionar con el nucleófilo deseado (1,5 eq) en DMF o acetonitrilo con una base apropiada (por ejemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃ o N-etildiisopropilamina, 2,5 eq.) a 130°C o 180°C mediante calentamiento convencional o mediante irradiación de microondas y monitorizado a través de LCMS. La manipulación y purificación a través de LCMS preparativa o cromatografía de columna da los compuestos deseados.

- 25

En algunos casos, es necesaria una etapa de desprotección adicional para obtener el producto deseado.

3,3-dimetil-6-[8-((S)-piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C85")
(ejemplo de referencia)



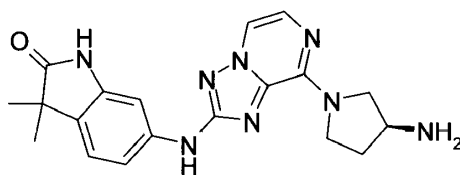
- 30

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,42 min, observado [M+H] = 393.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 - 10.25 (s, 1H), 9.44 - 9.40 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (s, 2H), 8.04 - 7.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.17 - 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.36 - 3.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (s, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.24 - 1.21 (s, 6H).

- 35

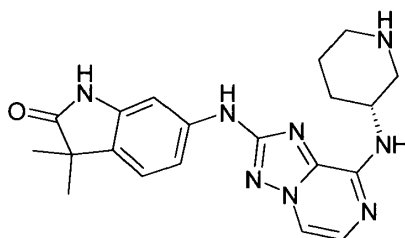
6-[8-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C86")
(ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,30 min, observado [M+H] = 379.2;

5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.29 - 10.24 (s, 1H), 9.58 - 9.53 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (s, 6H).

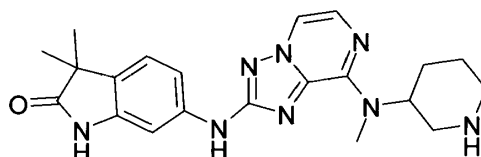
3,3-dimetil-6-[8-((R)-piperidin-3-il-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C87") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,52 min, observado [M+H] = 393.2;

10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.45 - 9.41 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (s, 2H), 8.03 - 7.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.10 - 3.03 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H).

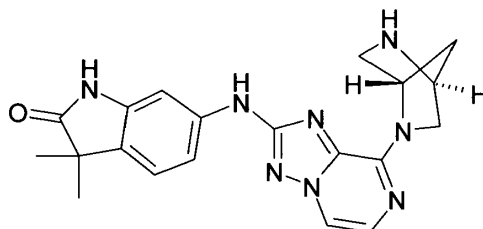
15 3,3-dimetil-6-[8-(metil-piperidin-3-il-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C88") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,33 min, observado [M+H] = 407.2;

20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.33 - 10.28 (s, 1H), 9.46 - 9.41 (s, 1H), 8.36 - 8.31 (s, 2H), 7.98 - 7.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

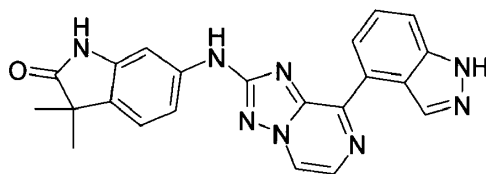
6-[(1S,4S)-8-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C89") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,51 min, observado [M+H] = 437.2;

25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.33 - 10.29 (s, 1H), 9.64 - 9.60 (s, 1H), 8.26 - 8.22 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 4.02 - 3.98 (s, 1H), 3.16 - 3.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.09 - 3.03 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.24 - 1.20 (s, 6H).

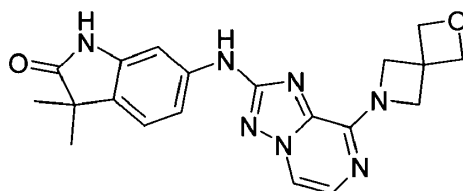
6-[8-(1H-indazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C90") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,92 min, observado [M+H] = 411.1;

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.32 - 13.27 (s, 1H), 10.37 - 10.32 (s, 1H), 10.05 - 10.00 (s, 1H), 8.98 - 8.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.89 - 8.81 (m, 2H), 8.38 - 8.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.27 - 1.22 (s, 6H).

3,3-dimetil-6-[8-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C91")

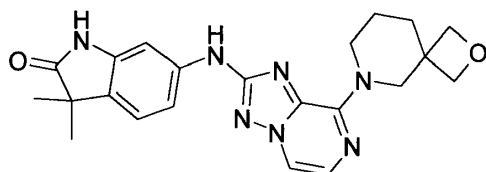


10

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,52 min, observado [M+H] = 392.2;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.34 - 10.30 (s, 1H), 9.66 - 9.62 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 4.79 - 4.75 (s, 4H), 4.54 - 4.50 (s, 4H), 1.25 - 1.21 (s, 6H).

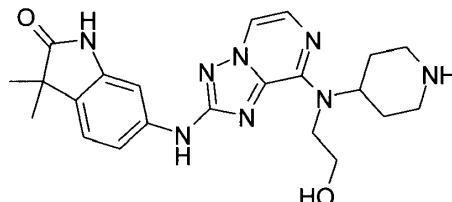
- 15 3,3-dimetil-6-[8-(2-oxa-6-aza-espiro[3.5]non-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C92")



Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 2,13 min, observado [M+H] = 420.1;

- 20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.16 - 10.12 (s, 1H), 9.71 - 9.67 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.35 - 4.33 (s, 2H), 4.33 - 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H).

6-[8-[(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C93") (ejemplo de referencia)

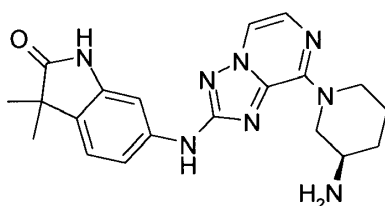


- 25 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,40 min, observado [M+H] = 437.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.68 - 9.64 (s, 1H), 8.29 - 8.25 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (s, 2H), 1.26 - 1.20 (s, 8H).

ES 2 674 451 T3

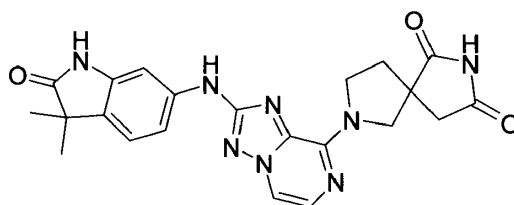
6-[8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C94")
(ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,40 min, observado [M+H] = 393.2;

5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.67 - 9.63 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (dd, J = 12.6, 9.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 3H), 1.25 - 1.21 (s, 6H).

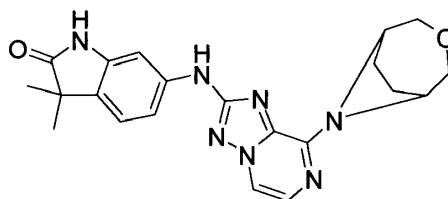
10 7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4,4]nonano-1,3-diona ("C95")



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,51 min, observado [M+H] = 447.2;

15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.33 - 11.29 (s, 1H), 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.60 - 9.56 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (s, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.25 - 1.21 (s, 6H).

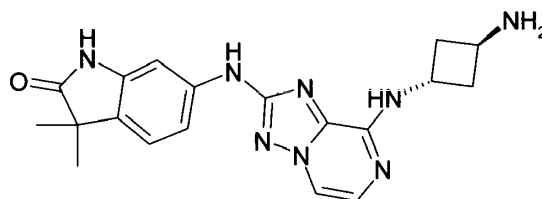
3,3-dimetil-6-[8-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C96") (ejemplo de referencia)



20 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,71 min, observado [M+H] = 406.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.33 - 10.29 (s, 1H), 9.68 - 9.64 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.24 - 5.20 (s, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (s, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.25 - 1.21 (s, 6H).

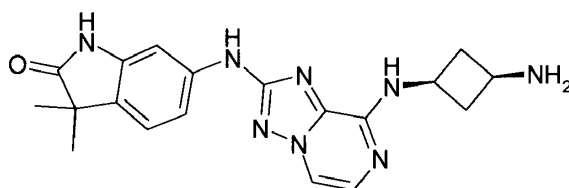
25 6-[8-(trans-3-amino-ciclobutilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C97")
(ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,45 min, observado [M+H] = 379.2.

6-[8-(cis-3-amino-ciclobutilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C98")
(ejemplo de referencia)

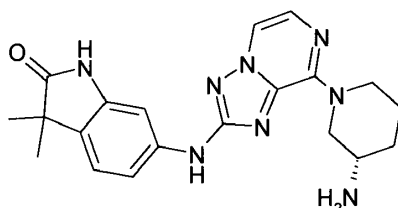
ES 2 674 451 T3



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,46 min, observado [M+H] = 379.2;

5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 - 10.25 (s, 1H), 9.46 - 9.42 (s, 1H), 8.24 - 8.20 (s, 2H), 8.01 - 7.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (s, 6H).

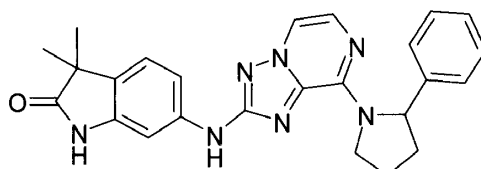
6-[8-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C99") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: min, observado [M+H] = 393.2;

10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.33 - 10.29 (s, 1H), 9.71 - 9.67 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.97 - 4.91 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (s, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H).

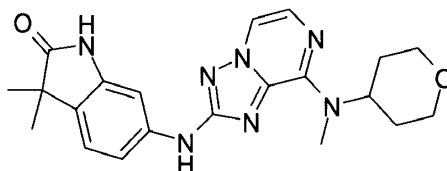
15 3,3-dimetil-6-[8-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C100") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 2,41 min, observado [M+H] = 440.2;

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.37 - 10.20 (s, 1H), 9.56 - 9.43 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.03 (m, 8H), 4.52 - 3.93 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.30 - 1.16 (d, J = 2.3 Hz, 6H).

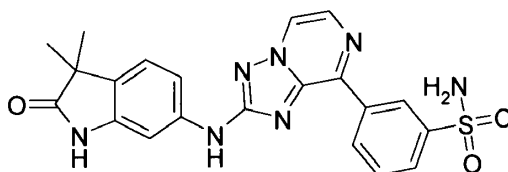
3,3-dimetil-6-[8-[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C101") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,79 min, observado [M+H] = 408.2;

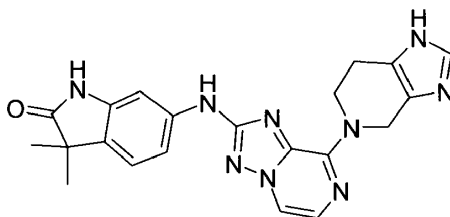
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.30 - 10.25 (s, 1H), 9.58 - 9.53 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 5.48 - 5.37 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.34 - 3.29 (s, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (s, 6H).

3-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-bencenosulfonamida ("C102") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,92 min, observado [M+H] = 450.0.

3,3-dimetil-6-[8-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C103") (ejemplo de referencia)

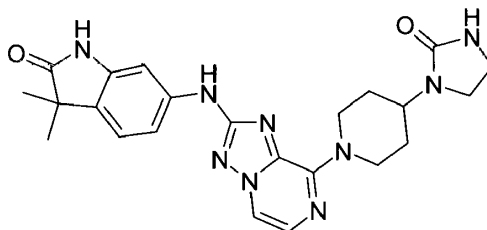


5

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,67 min, observado [M+H] = 416.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.88 - 11.82 (m, 1H), 10.32 - 10.28 (s, 1H), 9.72 - 9.68 (s, 1 H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 2H), 4.53 - 4.49 (s, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 3.21 - 3.16 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 1.26 - 1.22 (6H).

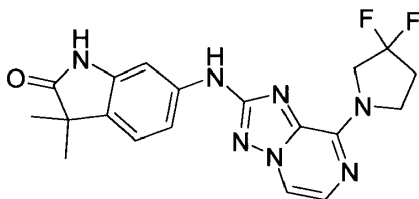
10 3,3-dimetil-6-[8-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C104") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,71 min, observado [M+H] = 462.2;

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.30 - 10.25 (s, 1H), 9.69 - 9.64 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.25 - 6.20 (s, 1H), 5.36 - 5.28 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 8H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 3H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

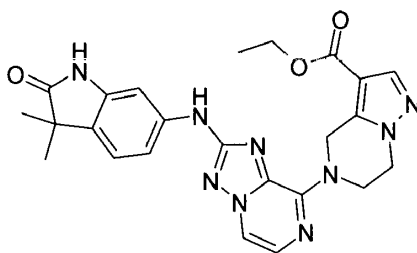
6-[8-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C105") (ejemplo de referencia)



20 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 2,0 min, observado [M+H] = 400.2;

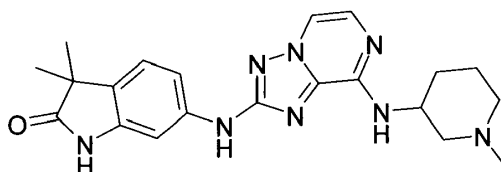
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.33 - 10.28 (s, 1H), 9.66 - 9.61 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 2.67 - 2.50 (m, 5H), 1.26 - 1.21 (s, 6H).

25 Etil éster del ácido 5-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxílico ("C106") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 2.25min, observado [M+H] = 488.2.

3,3-dimetil-6-[8-(1-metil-piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C107")
(ejemplo de referencia)



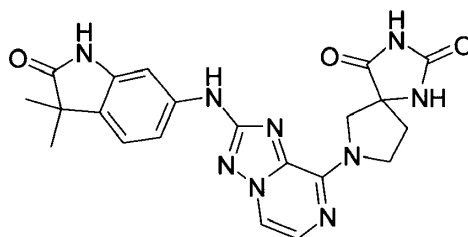
5

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,31 min, observado [M+H] = 407.2;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.27 - 10.22 (s, 1H), 9.53 - 9.48 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (s, 1H), 3.20 - 3.15 (s, 1H), 2.76 - 2.68 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.26 - 2.21 (s, 3H), 1.73 - 1.68 (s, 2H), 1.64 - 1.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

10

7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,37-triaza-espiro[4.4]nonano-2,4-diona ("C108")



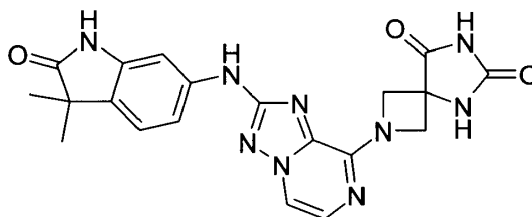
Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,47 min, observado [M+H] = 448.2;

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.89 - 10.84 (s, 1H), 10.30 - 10.25 (s, 1H), 9.61 - 9.56 (s, 1H), 8.51 - 8.46 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 4.13 - 4.08 (s, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

Síntesis de 3,7,9-triazaespiro[4.4]nonano-6,8-diona:

20 Se disuelven tert-butil éster del ácido 3-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1 eq.) y cianuro de potasio (1.3 eq) en etanol antes de añadir carbonato de amonio (8 eq.) en agua. La mezcla se calienta hasta 90°C durante 2 h y se monitoriza mediante LCMS. Al finalizar, el solvente se elimina in vacuo. El residuo se diluye con agua y el producto se filtra. La desprotección de Boc en condiciones estándar da la hidantoína deseada como sal de HCl lista para modificaciones adicionales.

2-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,5,7-triaza-espiro[3.4]octano-6,8-diona ("C109")



25

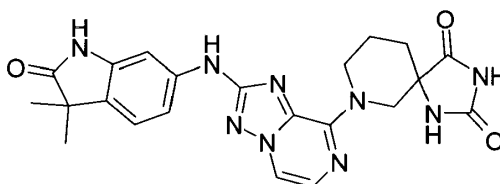
Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,49 min, observado [M+H] = 434.2;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.90 - 10.85 (s, 1H), 10.32 - 10.27 (s, 1H), 9.70 - 9.65 (s, 1H), 8.63 - 8.58 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 4.66 - 4.61 (s, 2H), 4.46 - 4.41 (s, 2H), 1.24 - 1.19 (s, 6H).

Síntesis de 2,6,8-triazaespiro[3.4]octano-5,7-diona

- 5 Se disuelven tert-butil éster del ácido 3-oxo-azetidina-1-carboxílico (1 eq.) y cianuro de potasio (1.3 eq.) en etanol antes de añadir carbonato de amonio (8 eq.) en agua. La mezcla se calienta hasta 90°C durante 19 h y se monitoriza por LCMS. Al finalizar, el solvente se elimina in vacuo. El residuo se diluye con agua y el producto se filtra. La desprotección de Boc bajo condiciones estándar da la hidantoína deseada como sal de HCl lista para modificaciones adicionales.

- 10 7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,3,7-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona ("C110")



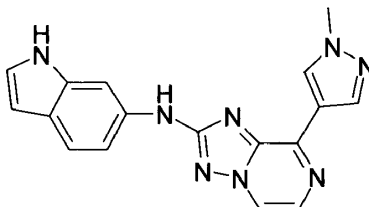
Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,61 min, observado $[\text{M}+\text{H}] = 462.2$;

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.78 - 10.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 10.25 - 10.20 (s, 1H), 9.66 - 9.61 (s, 1H), 8.47 - 8.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (s, 2H), 7.28 - 7.07 (m, 7H), 5.05 - 4.97 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.85 - 4.80 (s, 1H), 4.21 - 4.16 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

Síntesis de 2,4,9-triazaespiro[4.5]decano-1,3-diona

- 20 Se disuelven tert-butil éster del ácido 3-oxo-piperidina-1-carboxílico y cianuro de potasio (1.3 eq.) en etanol antes de añadir carbonato de amonio (8 eq.) en agua. La mezcla se calienta hasta 90°C durante 2 h y se monitoriza mediante LCMS. Al finalizar, el solvente se elimina in vacuo. El residuo se diluye con agua y el producto se filtra. La desprotección de Boc bajo condiciones estándar da la hidantoína deseada como sal de HCl lista para modificaciones adicionales.

1H-indol-6-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C111") (ejemplo de referencia)

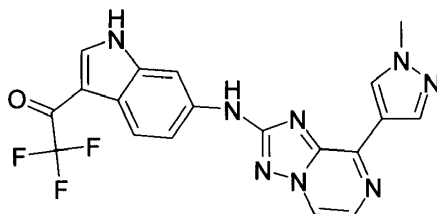


- 25 El compuesto del título se sintetiza por aminación de 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina usando el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,91 min, observado $[\text{M}+\text{H}] = 331.1$;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.99 - 10.94 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.76 - 9.72 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 2H), 8.43 - 8.39 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H).

- 30 2,2,2-trifluoro-1-{6-[8-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1H-indol-3-il}-etanona ("C112") (ejemplo de referencia)

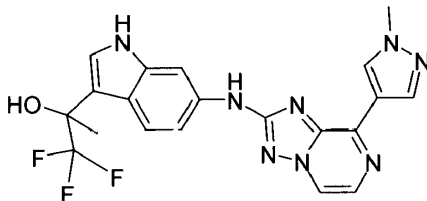


Se hace reaccionar 8- (1-etil-1H-pirazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina con 1- (6-bromo-1H-indol-3-il) - 2,2,2-trifluoro-etanona, disponible por reacción de 6-bromo-1H-indol (1 eq.) con TFA (1,6 eq) en DMF a 120°C durante 1 h, bajo condiciones descritas en el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 2,10 min, observado [M+H] = 427.1;

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.65 - 12.61 (s, 1H), 10.12 - 10.08 (s, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 2H), 8.45 - 8.37 (m, 2H), 8.26 - 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (s, 3H).

1,1,1-trifluoro-2-{6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1H-indol-3-il}-propan-2-ol ("C113") (ejemplo de referencia)

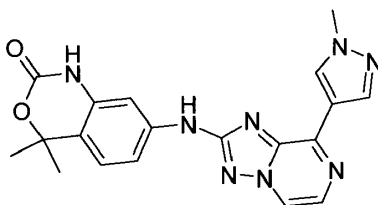


- 10 Se trata 1-(6-Bromo-1H-indol-3-il) -2,2,2-trifluoro-etanona con cloruro de metilmagnesio a una temperatura de -78°C hasta temperatura ambiente para obtener 2- (6-bromo-1H-indol-3-il) -1,1,1-trifluoro-propan-2-ol, que se acopla con 8- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,92 min, observado [M+H] = 443.1;

- 15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.08 - 11.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.77 - 9.73 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 2H), 8.43 - 8.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.26 - 6.22 (s, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 1.77 - 1.73 (s, 3H).

4,4-dimetil-7-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona ("C114") (ejemplo de referencia)

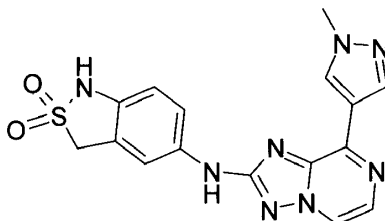


- 20 Se obtiene 7-Bromo-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo [d] [1,3] oxazin-2-ona por reacción de 2-(2-amino-4-bromo-fenil) -propan -2-ol (1 eq.) con 1,1'-carbonildiimidazol (2 eq) en THF a temperatura ambiente durante 16 h. El intermedio se aísla y se acopla con 8- (1-metil-1H-pirazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,81 min, observado [M+H] = 391.2;

- 25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.28 - 10.24 (s, 1H), 10.01 - 9.97 (s, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 2H), 8.42 - 8.38 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 1.61 - 1.57 (s, 6H).

(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2H-benzo[c]isotiazol-5-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C115") (ejemplo de referencia)

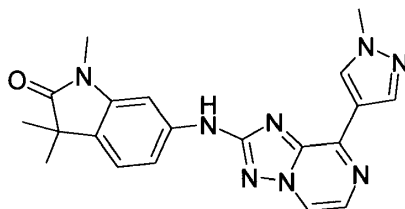


- 30 El compuesto del título se sintetiza a través de aminación de 8- (1-metil-1H-pirazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-ilamina usando el procedimiento general 2.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,66 min, observado [M+H] = 383.0;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.10 - 9.06 (s, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 2H), 8.37 - 8.33 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.28 - 6.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.96 (s, 3H), 3.73 - 3.69 (s, 2H).

- 5 1,3,3-trimetil-6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C116") (ejemplo de referencia)

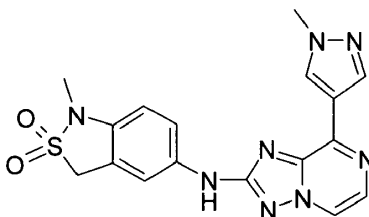


La metilación de "C34" usando metilioduro y n-Butil-litio da el compuesto del título como un sólido.

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,98 min, observado [M+H] = 389.2;

- 10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.01 - 9.97 (s, 1H), 8.73 - 8.67 (m, 2H), 8.42 - 8.38 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (s, 3H), 3.22 - 3.18 (s, 3H), 1.30 - 1.26 (s, 6H).

(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benz[c]isotiazol-5-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("C117") (ejemplo de referencia)

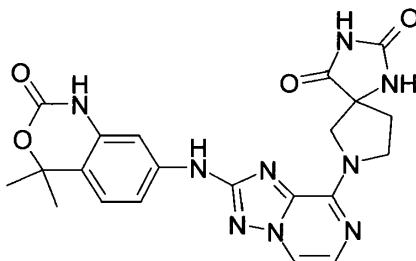


- 15 Se metila (2,2-Dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo [c] isotiazol-5-il) - [8- (1-metil-1H-pirazol-4-il) - [1,2, 4] triazolo [1,5-a] pirazin-2-il] -amina usando Mel y n-butillitio.

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,84 min, observado [M+H] = 397.1;

- 20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.92 - 9.88 (s, 1H), 8.72 - 8.64 (m, 2H), 8.39 - 8.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.68 (s, 2H), 4.01 - 3.97 (s, 3H), 3.04 - 3.00 (s, 3H).

7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,3,7-triazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona ("C118")

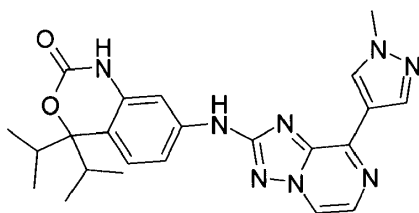


Las síntesis de compuestos intermedios se describen en "C114" y en "C108".

- 25 Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,50 min, observado [M+H] = 464.1;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.89 - 10.84 (s, 1H), 10.19 - 10.14 (s, 1H), 9.73 - 9.68 (s, 1H), 8.52 - 8.47 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (s, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (s, 6H), 1.10 - 1.01 (m, 6H).

- 30 4,4-diisopropil-7-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona ("C119") (ejemplo de referencia)

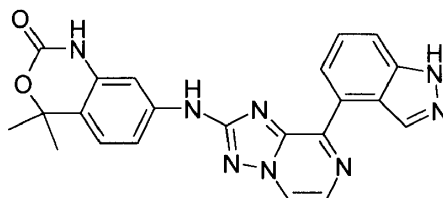


El compuesto del título se sintetiza de manera análoga a "C114".

Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 2,14 min, observado [M+H] = 447.1;

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.06 - 10.02 (s, 1H), 10.02 - 9.98 (s, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 8.43 - 8.38 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.84 - 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

7-[8-(1H-indazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona ("C120") (ejemplo de referencia)

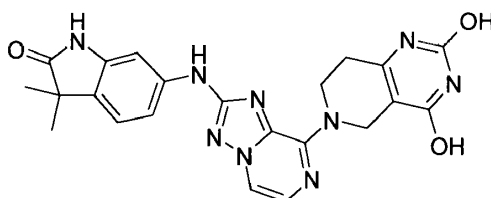


- 10 El compuesto del título se sintetiza de manera análoga a "C114".

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,89 min, observado [M+H] = 427.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.32 - 13.28 (s, 1H), 10.26 - 10.22 (s, 1H), 10.17 - 10.13 (s, 1H), 8.97 - 8.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 2H), 8.40 - 8.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.63 - 1.59 (s, 6H).

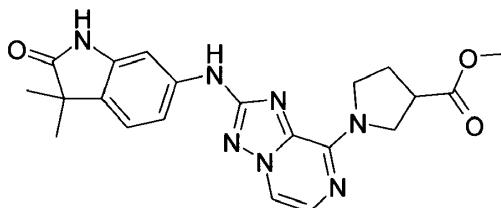
- 15 6-[8-(2,4-dihidroxi-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C121") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,66 min, observado [M+H] = 460.2;

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.09 - 11.04 (s, 1H), 10.89 - 10.84 (s, 1H), 10.21 - 10.16 (s, 1H), 9.73 - 9.68 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.75 - 4.70 (s, 2H), 4.37 - 4.32 (s, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

Metil éster del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-3-carboxílico "C122") (ejemplo de referencia)

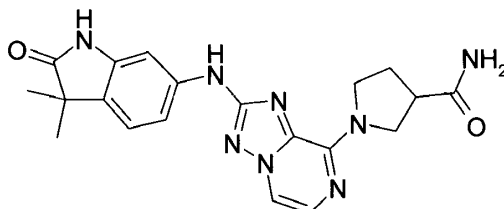


- 25 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,64 min, observado [M+H] = 422.2;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.29 - 10.24 (s, 1H), 9.62 - 9.57 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (s, 1H),

4.11 - 4.06 (s, 1H), 4.01 - 3.96 (s, 1H), 3.93 - 3.88 (s, 1H), 3.38 - 3.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

Amida del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-3-carboxílico ("C123") (ejemplo de referencia)



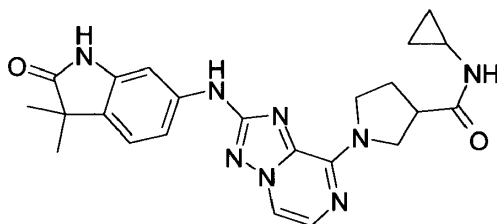
5

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,64 min, observado [M+H] = 422.2;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 - 10.24 (s, 1H), 9.62 - 9.57 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (s, 1H), 4.11 - 4.06 (s, 1H), 4.01 - 3.96 (s, 1H), 3.93 - 3.88 (s, 1H), 3.38 - 3.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

10

Ciclopropilamida del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-3-carboxílico ("C124") (ejemplo de referencia)



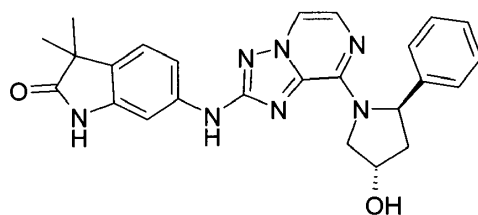
Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,54 min, observado [M+H] = 447.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.59 - 9.55 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H), 0.67 - 0.60 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H).

15

6-[8-((2R,4S)-4-hidroxi-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C125") (ejemplo de referencia)

20

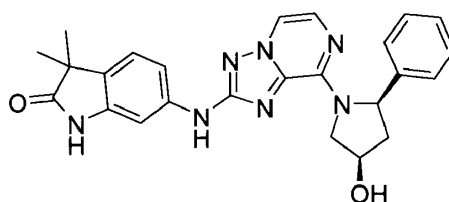


Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,87 min, observado [M+H] = 456.2;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.31 - 10.26 (s, 1H), 9.59 - 9.54 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.10 (m, 8H), 5.11 - 5.05 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (s, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.26 - 1.21 (s, 6H).

25

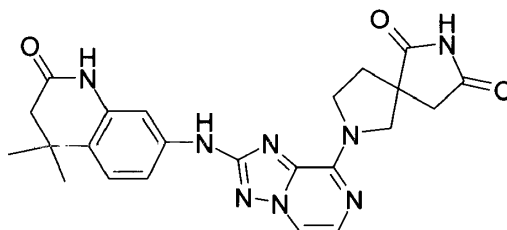
6-[8-((2R,4R)-4-hidroxi-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C126") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,83 min, observado [M+H] = 456.3;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 - 10.24 (s, 1H), 9.57 - 9.52 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 6H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 4.56 - 4.51 (s, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (s, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

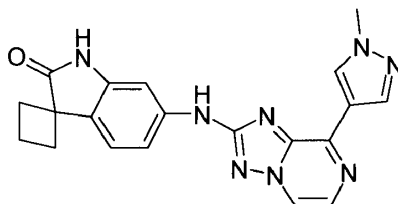
- 5 7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona ("C127")



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,56 min, observado [M+H] = 461.2;

- 10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.33 - 11.29 (s, 1H), 10.12 - 10.08 (s, 1H), 9.57 - 9.53 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (s, 2H), 7.27 - 7.11 (m, 7H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (s, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 6H).

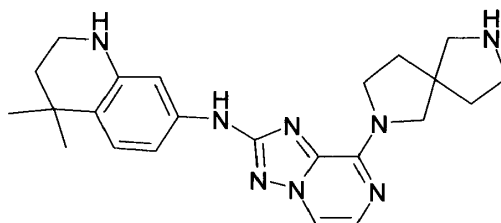
6'-[[8-(1-metilpirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]aminol]espiro[ciclobutano-1,3'-indolin]-2'-ona ("C128") (ejemplo de referencia)



- 15 Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,91 min, observado [M+H] = 387.1;

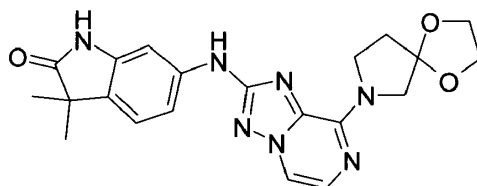
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.09 - 10.04 (s, 1H), 9.76 - 9.71 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 2H), 8.23 - 8.18 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (s, 3H), 3.13 - 3.08 (s, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 4H), 2.15 - 1.95 (m, 3H).

- 20 [8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-amina "C129")



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,38 min, observado [M+H] = 419.2.

6-[8-(1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C130")

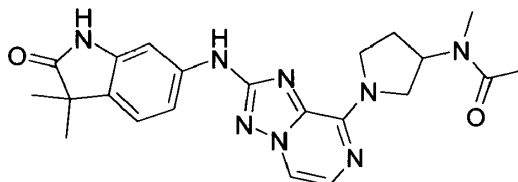


- 25

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,65 min, observado [M+H] = 422.2;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.61 - 9.57 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 4H), 3.20 - 3.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H).

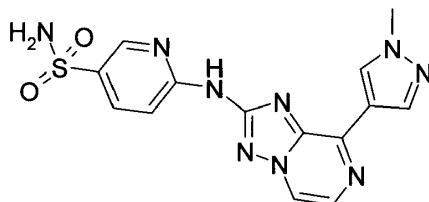
5 N-{1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-3-il}-N-metil-acetamida ("C131") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,52 min, observado $[\text{M}+\text{H}] = 435.2$;

10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.29 - 10.25 (s, 1H), 9.61 - 9.57 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.17 - 4.13 (s, 2H), 3.81 - 3.77 (s, 2H), 3.20 - 3.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.95 - 2.91 (s, 2H), 2.80 - 2.76 (s, 1H), 2.23 - 2.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 5H), 1.24 - 1.20 (s, 6H).

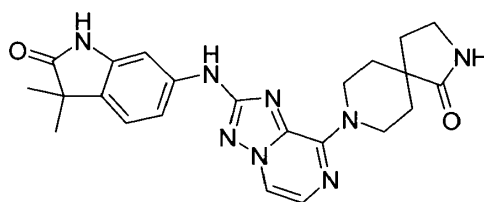
Amida del ácido 6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-piridin-3-sulfónico ("C132") (ejemplo de referencia)



15 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,49 min, observado $[\text{M}+\text{H}] = 372.2$;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.03 - 10.99 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.43 - 8.39 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 8.16 - 8.11 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (s, 2H), 4.03 - 3.99 (s, 3H).

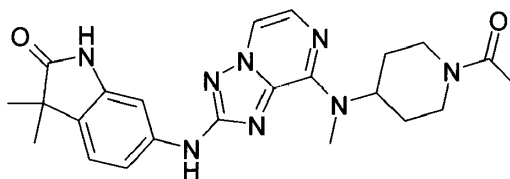
20 8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona ("C133")



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,62 min, observado $[\text{M}+\text{H}] = 447.2$;

25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.31 - 10.27 (s, 1H), 9.67 - 9.63 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.24 - 1.20 (s, 6H).

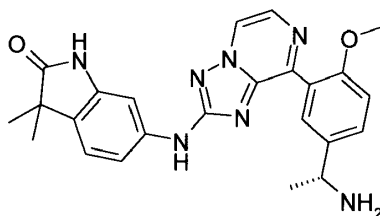
6-[8-[(1-acetil-piperidin-4-il)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C134") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,67 min, observado $[\text{M}+\text{H}] = 449.2$;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.57 - 9.53 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.35 (s, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (s, 3H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.64 (dd, J = 12.2, 4.5 Hz, 2H), 1.27 - 1.21 (s, 7H).

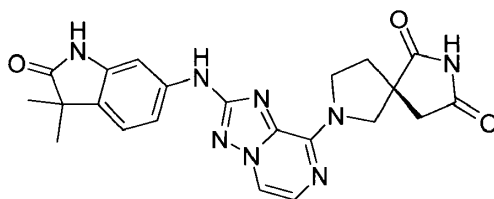
- 5 6-{8-[5-((R)-1-amino-etil)-2-metoxi-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C135") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,49 min, observado [M+H] = 444.2;

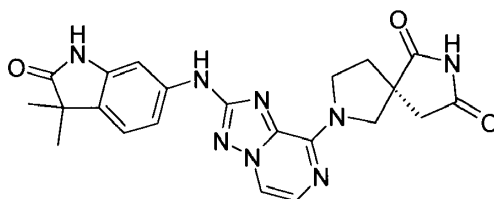
- 10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.33 - 10.29 (s, 1H), 9.90 - 9.86 (s, 1H), 8.91 - 8.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.56 - 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 8.20 - 8.15 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (s, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 11H), 7.17 - 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.77 (s, 3H), 3.19 - 3.15 (s, 4H), 1.57 - 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 - 1.20 (s, 6H).

(R)-7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona ("C136")



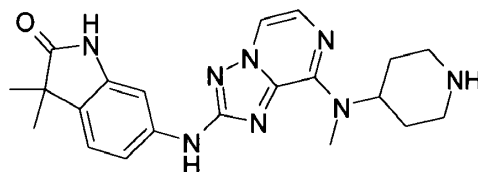
- 15 Enantiómero individual de "C95"; separación mediante cromatografía LCMS quiral. Configuración absoluta no determinada.

(S)-7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona ("C137")



- 20 Enantiómero individual de "C95"; separación mediante cromatografía LCMS quiral. Configuración absoluta no determinada.

3,3-dimetil-6-[8-(metil-piperidin-4-il-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C138") (ejemplo de referencia)

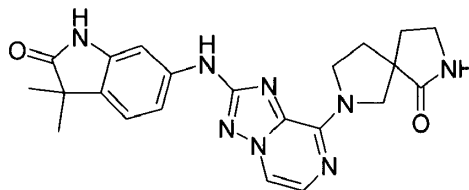


- 25 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,40 min, observado [M+H] = 407.2;

- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.33 - 10.28 (s, 1H), 9.60 - 9.55 (s, 1H), 8.40 - 8.35 (s, 1H), 8.08 - 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.34 - 5.29 (s, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.26 - 1.21 (s, 6H).

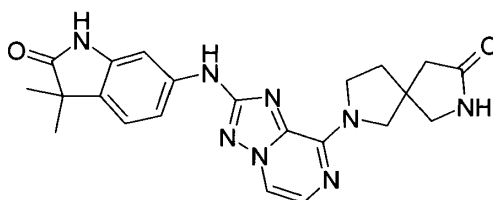
ES 2 674 451 T3

6-[8-(6-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C139")



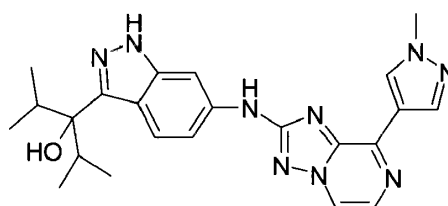
Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,60 min, observado [M+H] = 433.2.

5 3,3-dimetil-6-[8-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C140")



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,45 min, observado [M+H] = 433.2.

2,4-dimetil-3-{6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1H-indazol-3-il}-pentan-3-ol ("C141") (ejemplo de referencia)

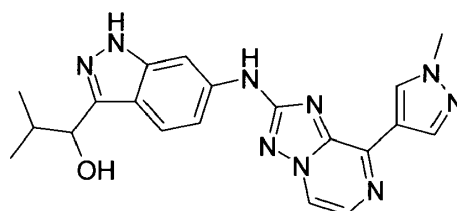


10

Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,98 min, observado [M+H] = 446.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.53 - 12.49 (s, 1H), 10.02 - 9.98 (s, 1H), 8.73 - 8.67 (m, 2H), 8.44 - 8.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 2H), 7.98 - 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.30 (s, 1H), 4.03 - 3.99 (s, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 0.86 - 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.81 - 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

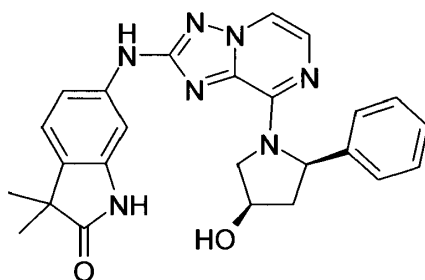
15 2-metil-1-{6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1H-indazol-3-il}-propan-1-ol ("C142") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método D): 100%, Rt: 1,77 min, observado [M+H] = 404.1;

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.51 - 12.47 (s, 1H), 10.07 - 10.03 (s, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 2H), 8.44 - 8.40 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.16 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.04 - 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78 - 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

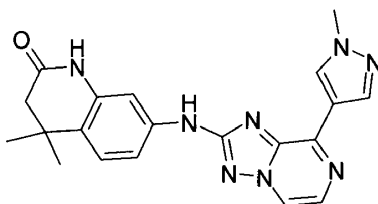
6-[8-(4-hidroxi-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C143") (ejemplo de referencia)



Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,82 min, observado [M+H] = 456.2; (mixture of cis isomers);

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.28 - 10.24 (s, 1H), 9.57 - 9.53 (s, 1H), 8.16 - 8.12 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 6H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 5.64 - 5.60 (s, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.58 - 4.50 (s, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (s, 1H), 3.19 - 3.15 (s, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.25 - 1.21 (d, J = 1.5 Hz, 6H).

4,4-dimetil-7-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona ("C144") (ejemplo de referencia)



10 Pureza por LCMS (Método C): 100%, Rt: 1,89 min, observado [M+H] = 389.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.23 - 10.19 (s, 1H), 9.88 - 9.84 (s, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 8.42 - 8.38 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 2.36 - 2.32 (s, 2H), 2.11 - 2.07 (s, 1H), 1.25 - 1.21 (s, 6H).

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga a los ejemplos mencionados anteriormente

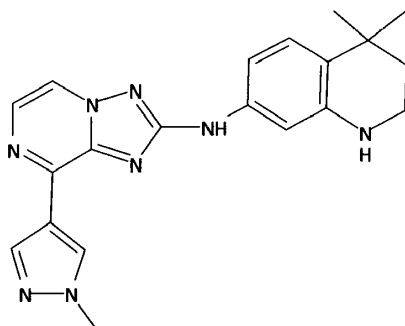
15 Tert-butil éster del ácido 4-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperazin-1-carboxílico ("D1");

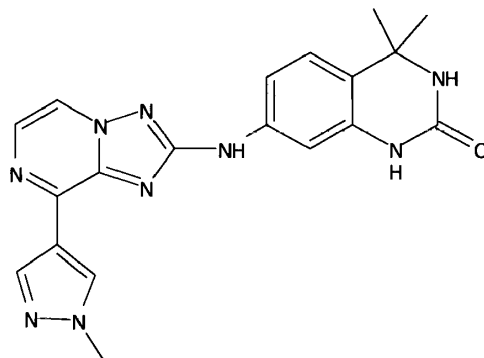
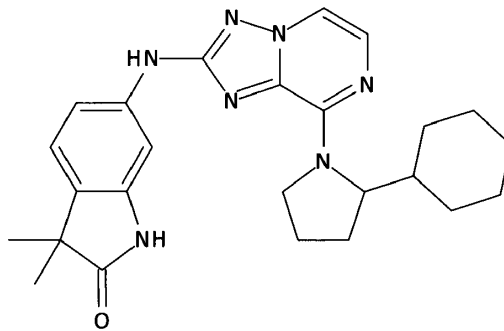
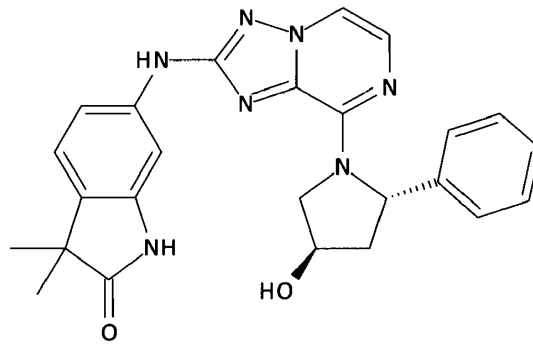
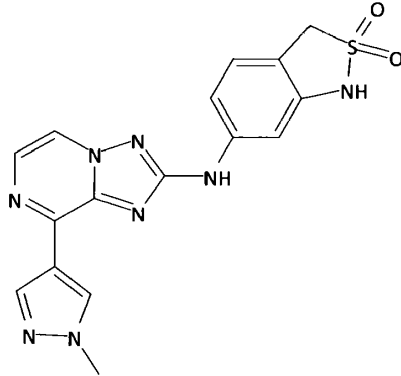
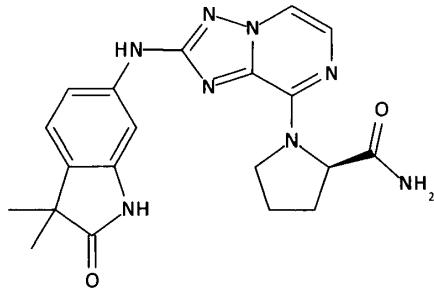
Amida del ácido 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-3-carboxílico ("D2");

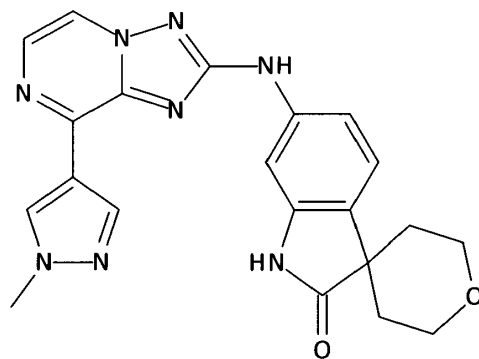
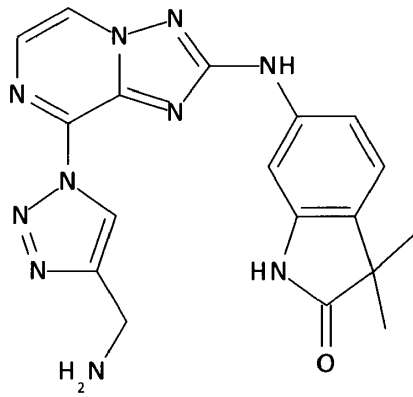
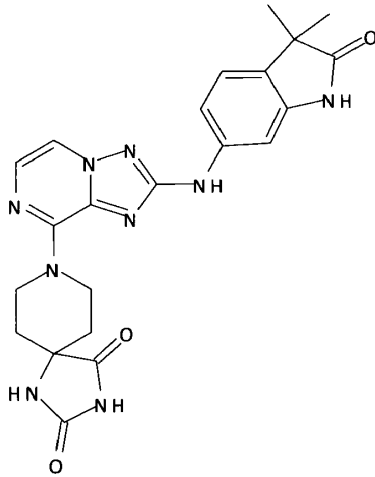
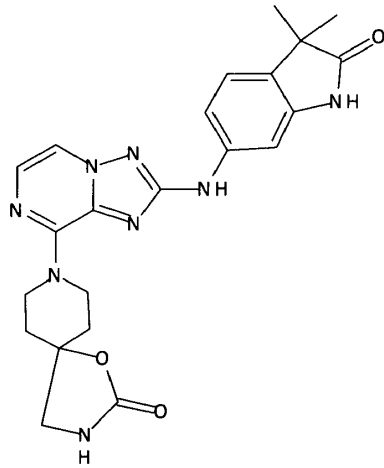
(2,3-dimetoxi-fenil)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("D3");

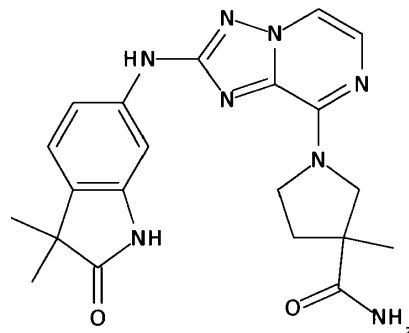
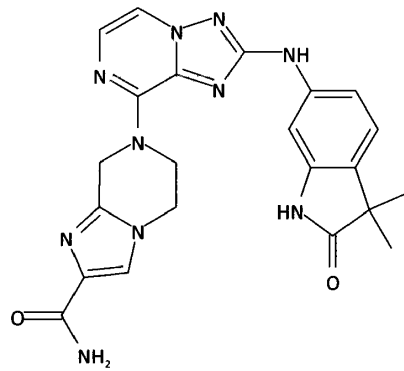
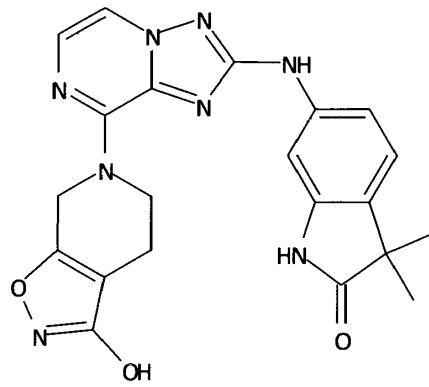
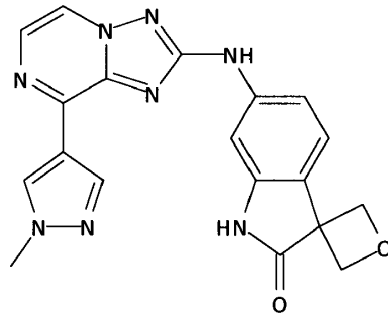
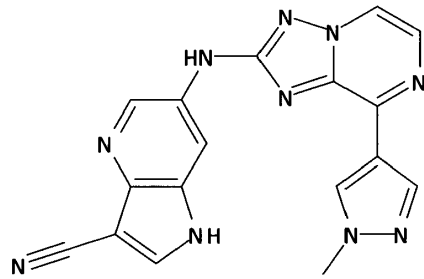
Tert-butil éster del ácido {1-[2-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-4-il}-carbámico ("D4").

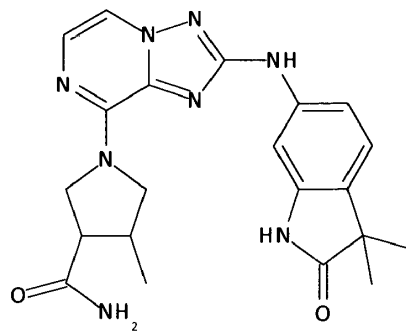
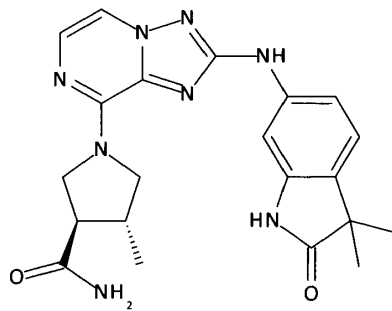
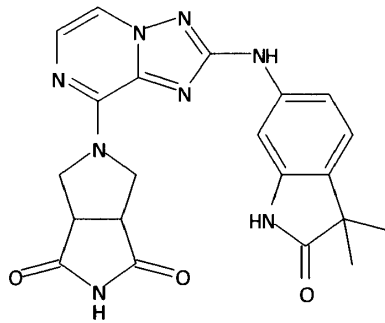
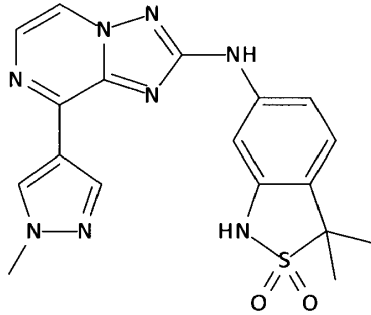
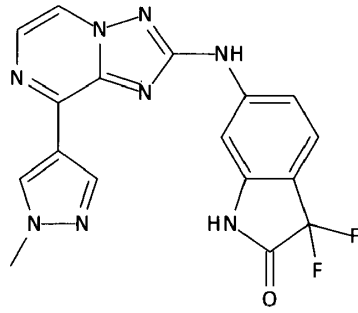
20 Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga

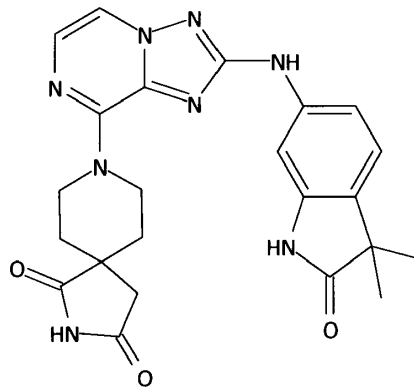
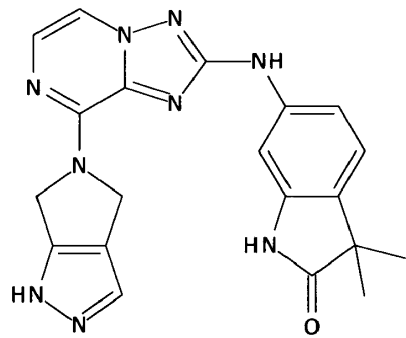
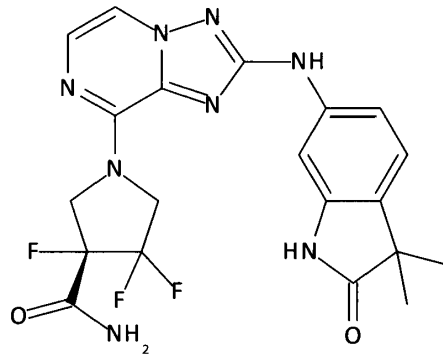
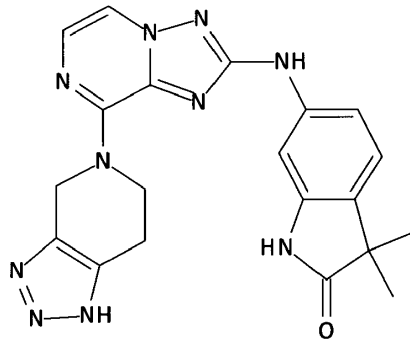
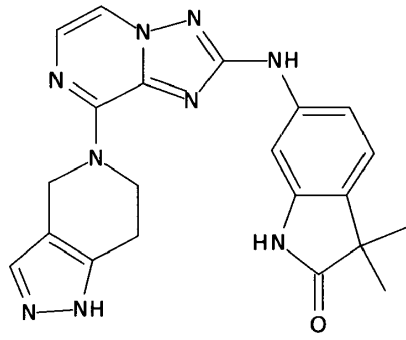


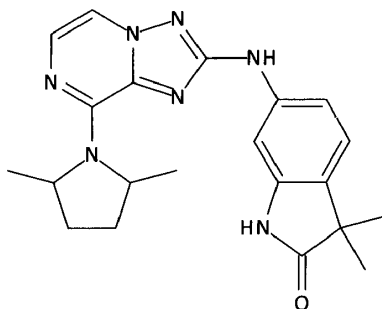
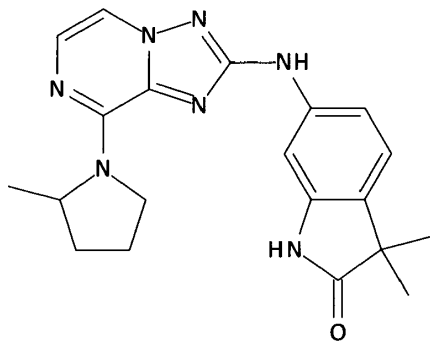
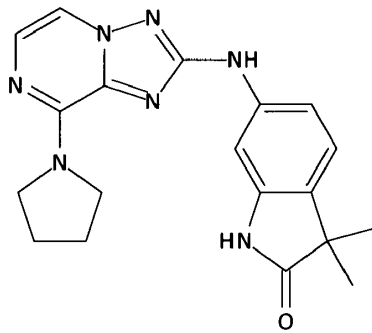
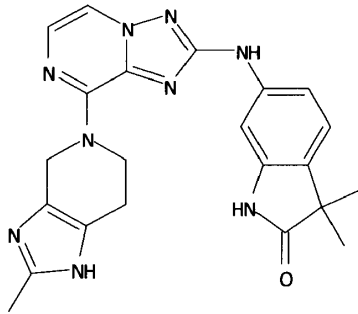
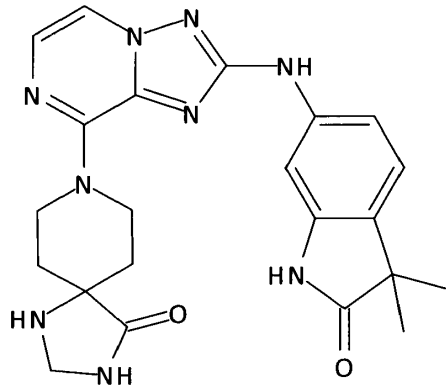


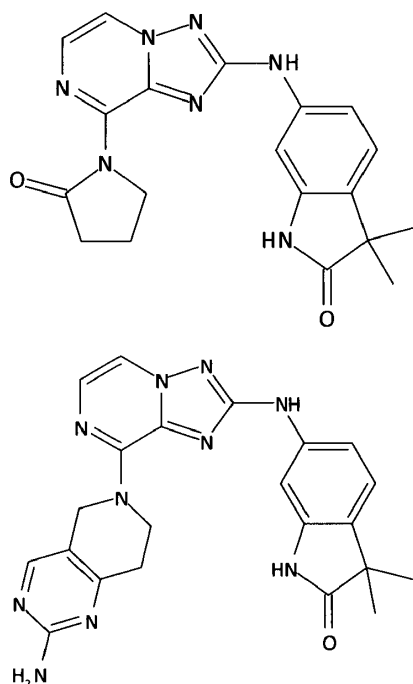




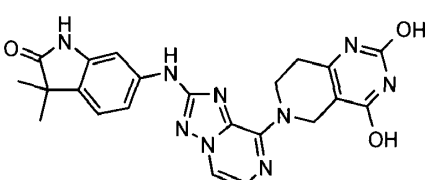
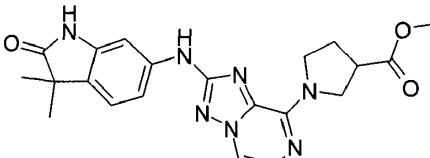


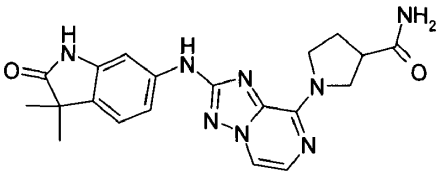
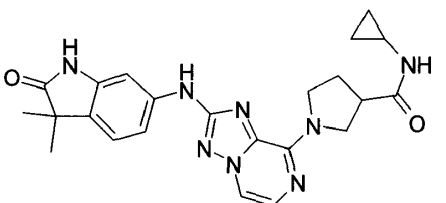
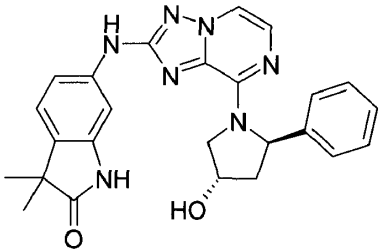
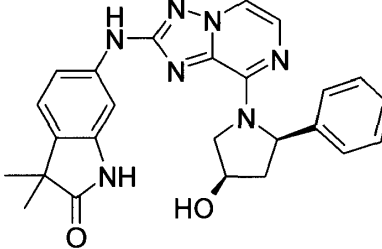


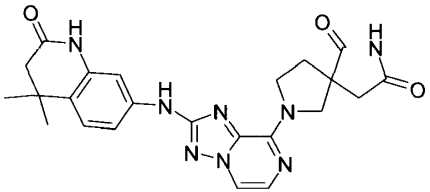
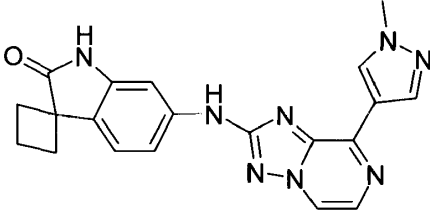
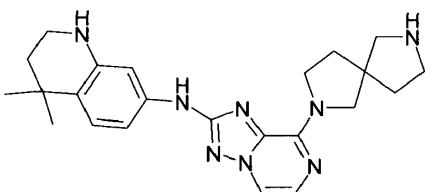
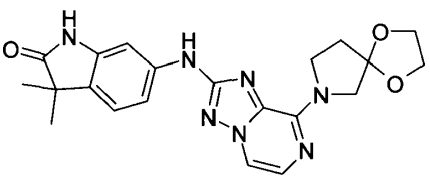


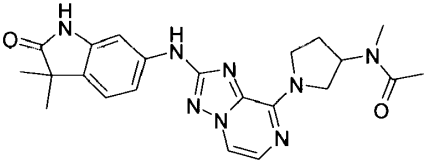
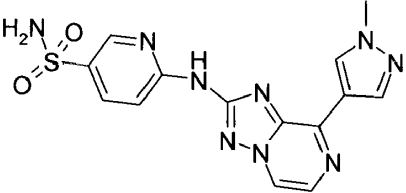
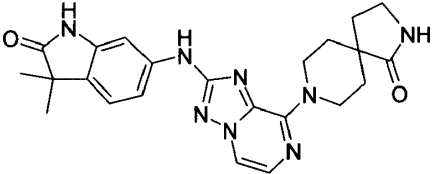
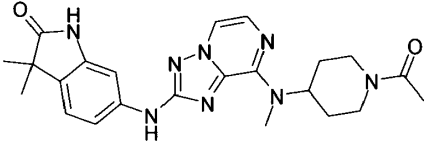


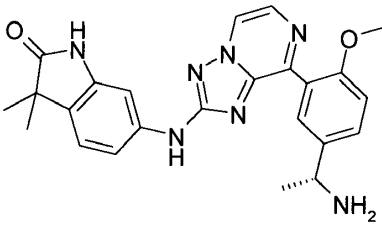
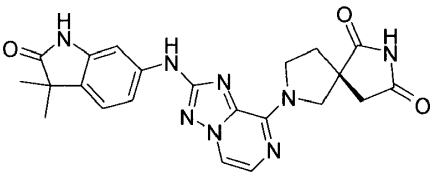
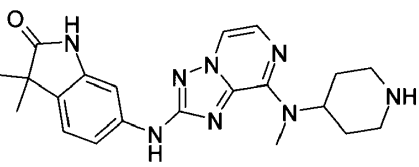
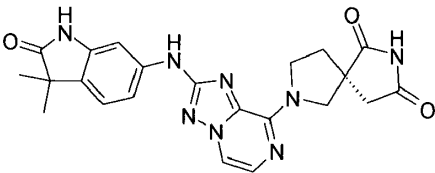
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga (* = ejemplo de referencia)

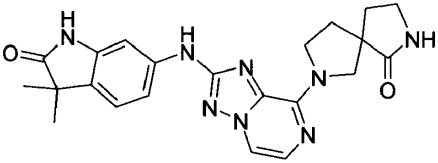
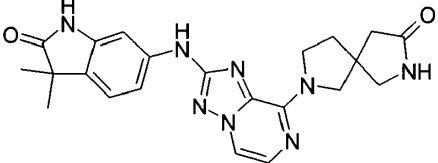
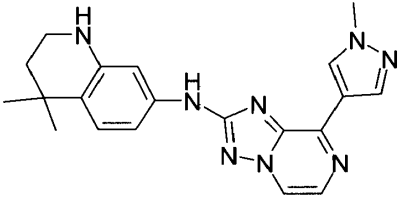
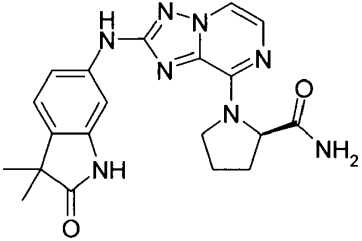
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E1*	6-[8-(2,4-dihidroxi-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.688 min, observado [M+H] = 460.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.07 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.14 (d, J=4.4, 1H), 7.58 (d, J=4.4, 1H), 7.33 (d, J=1.9, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.34 (t, J=5.8, 2H), 2.61 (t, J=5.8, 2H), 1.23 (s, 6H)
E2*	Metil éster del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-3-carboxílico 	LCMS (Método C) Rt: 1.636 min, observado [M+H] = 422.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.98 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=1.9, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.24 - 3.86 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)

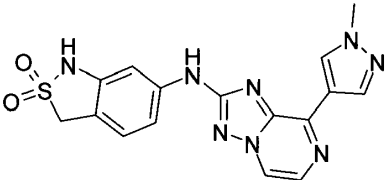
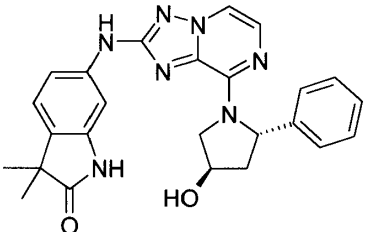
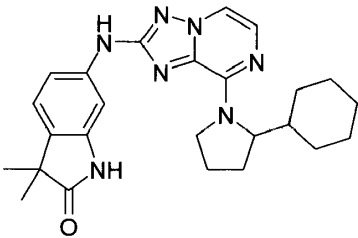
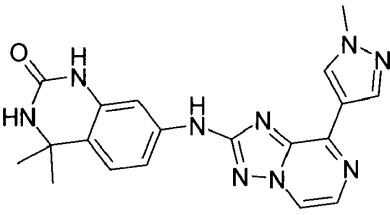
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E3*	Amida del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-3-carboxílico 	LCMS (Método C) Rt: 1.463 min, observado [M+H] = 407.2 m/z.
E4*	Ciclopropilamida del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-3-carboxílico 	LCMS (Método C) Rt: 1.569 min, observado [M+H] = 447.3 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.3, 1H), 7.95 (d, J=4.4, 1H), 7.47 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=1.9, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.23 - 3.99 (m, 2H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.00 (p, J=7.7, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.66 - 0.61 (m, 2H), 0.44 - 0.40 (m, 2H).
E5*	6-[8-((2R,4S)-4-hidroxi-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.87 min, observado [M+H] = 456.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.4, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, J=4.3, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.08 (d, J=3.6, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).
E6*	6-[8-((2R,4R)-4-hidroxi-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.84 min, observado [M+H] = 456.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.4, 1H), 7.37 (d, J=4.5, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.45 (p, J=5.5, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).

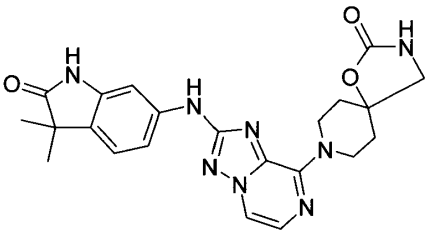
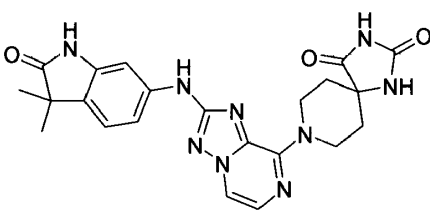
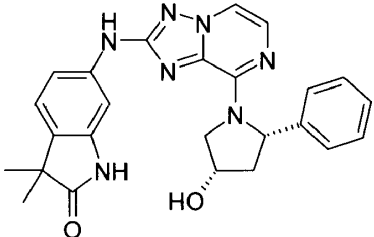
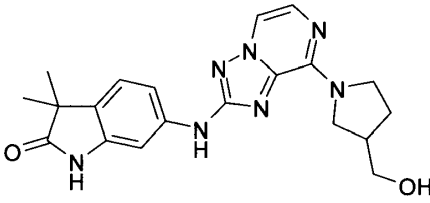
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E7	7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona 	LCMS (Método D) Rt: 1.593 min, observado [M+H] = 461.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.31 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 8H).
E8*	6'-[[8-(1-metilpirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]espiro[ciclobutano-1,3'-indolin]-2'-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.906 min, observado [M+H] = 397.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.3, 1H), 7.46 (d, J=8.1, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.32 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H).
E9	[8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-amina 	LCMS (Método C) Rt: 1.373 min, observado [M+H] = 419.3 m/z; X
E10	6-[8-(1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.652 min, observado [M+H] = 422.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.00 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.07 (q, J=5.3, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 7H), 2.16 (t, J=7.3, 2H), 1.22 (s, 6H).

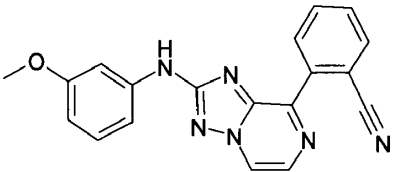
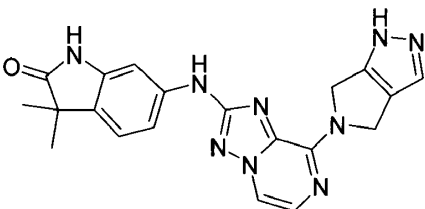
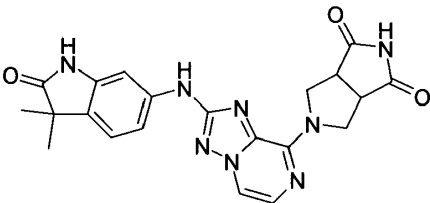
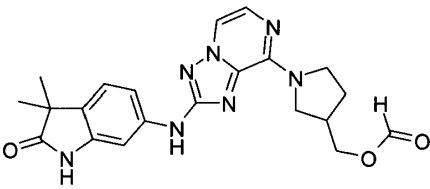
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E11*	<p>N-{1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-3-il}-N-metil-acetamida</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.554 min, observado [M+H] = 435.3 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.49 (t, J=3.9, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.26 - 2.07 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E12*	<p>Amida del ácido 6-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-piridin-3-sulfónico</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.485 min, observado [M+H] = 372.1 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.01 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.3, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.68-8.65 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 8.21 (dd, J=8.9, 2.5, 1H), 8.14 (d, J=4.4, 1H), 7.39 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).</p>
E13	<p>8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.622 min, observado [M+H] = 447.3 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.3, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.23 (t, J=6.8, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E14*	<p>6-{8-[(1-acetil-piperidin-4-il)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.674 min, observado [M+H] = 449.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.03 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.20 (d, J=2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>

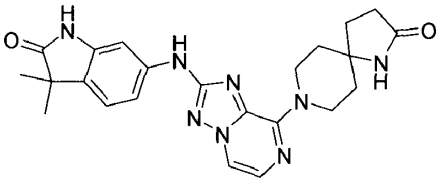
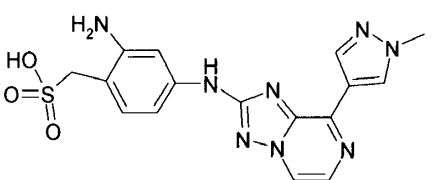
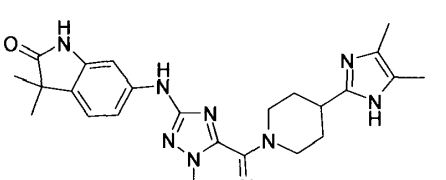
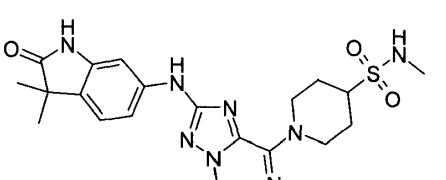
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E15*	<p>6-{8-[5-((R)-1-amino-etil)-2-metoxifenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.443 min, observado [M+H] = 444.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.88 (d, J=4.3, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 3H), 8.18 (d, J=4.3, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 2.4, 1H), 7.61 - 7.60 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 3H), 7.14 (d, J=7.9, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.8, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E16	<p>(R)-7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.642 min, observado [M+H] = 447.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.30 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.28 - 3.88 (m, 4H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>
E17*	<p>3,3-dimetil-6-[8-(metil-piperidin-4-il-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.407 min, observado [M+H] = 407.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.21 (d, J=2.0, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.31 (t, J=11.7, 1H), 3.33 - 3.19 (m, 5H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E18	<p>(S)-7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.647 min, observado [M+H] = 447.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.30 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.1, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.28 - 3.85 (m, 4H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>

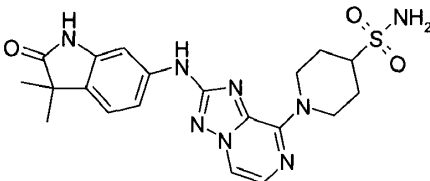
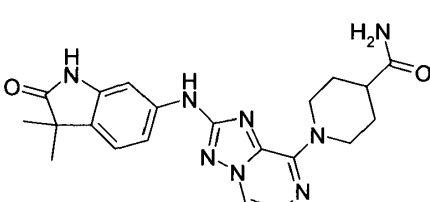
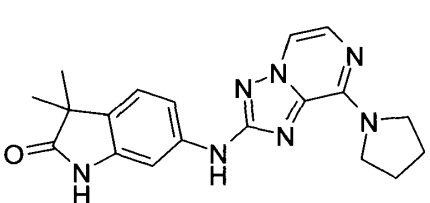
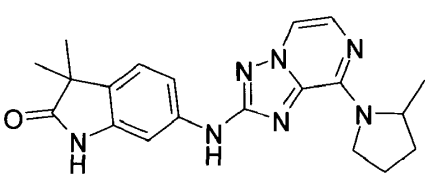
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E19	3,3-dimetil-6-[8-(6-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.65 min, observado [M+H] = 433.1 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, J=4.4, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.26 - 3.82 (m, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).
E20	3,3-dimetil-6-[8-(8-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.478 min, observado [M+H] = 433.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.96 (d, J=4.4, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.20 - 3.74 (m, 4H), 3.26 (d, J=4.7, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
E21*	(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina 	LCMS (Método D) Rt: 1.649 min, observado [M+H] = 375.3 m/z
E22*	Amida del ácido (R)-1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-2-carboxílico 	LCMS (Método C) Rt: 1.521 min, observado [M+H] = 407.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.19 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.47 (d, J=4.4, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.24 - 3.88 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

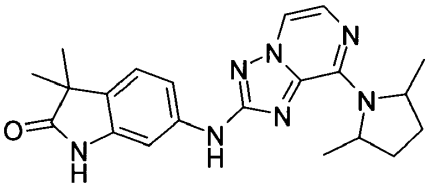
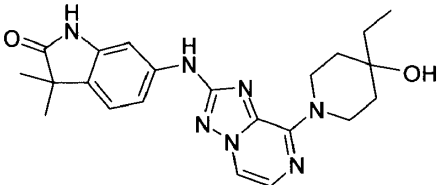
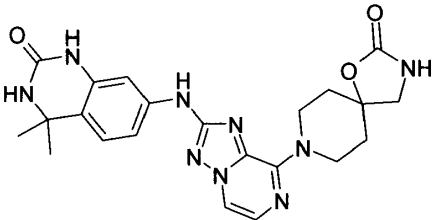
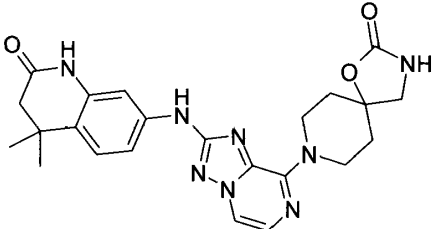
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E23*	(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2H-benzo[c]isotiazol-6-il)-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina 	LCMS (Método D) Rt: 1.679 min, observado [M+H] = 383.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.51 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.69 (d, J=4.3, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, J=4.3, 1H), 7.43 (d, J=2.0, 1H), 7.27 (dd, J=8.3, 2.1, 1H), 7.22 (d, J=8.3, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).
E24*	6-[8-((2S,4R)-4-hidroxi-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.87 min, observado [M+H] = 456.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J=4.3, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.15 (q, J=4.3, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).
E25*	6-[8-(2-ciclohexil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.307 min, observado [M+H] = 446.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 5H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.15 - 1.01 (m, 5H).
E26*	4,4-dimetil-7-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.739 min, observado [M+H] = 390.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.82 (s, 1H), 9.23 - 9.21 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.3, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.3, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

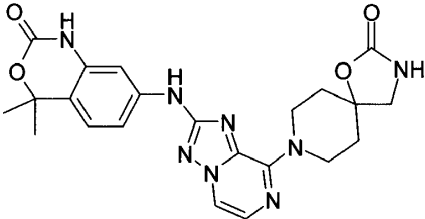
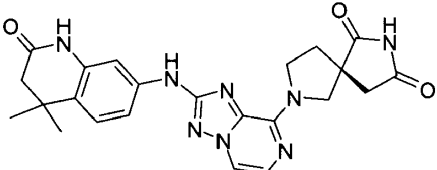
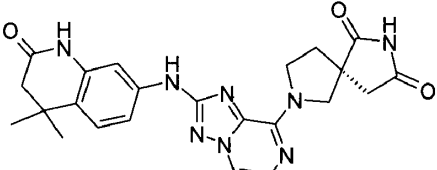
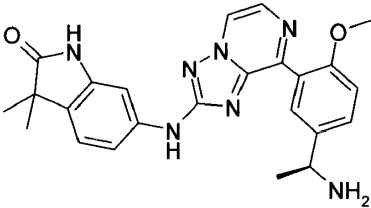
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E27	<p>8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.636 min, observado [M+H] = 449.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.3, 1H), 7.55 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E28	<p>8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.607 min, observado [M+H] = 462.2 m/z.</p>
E29*	<p>6-[8-((2S,4S)-4-hidroxi-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.594 min, observado [M+H] = 433.1 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.36 (d, J=4.4, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 5.75 - 5.51 (m, 1H), 4.98 (d, J=3.7, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 6H).</p>
E30*	<p>6-[8-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.439 min, observado [M+H] = 394.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.28 - 10.24 (m, 1H), 9.61 - 9.55 (m, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.15 - 3.92 (m, 2H), 3.87 - 3.61 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 6H).</p>

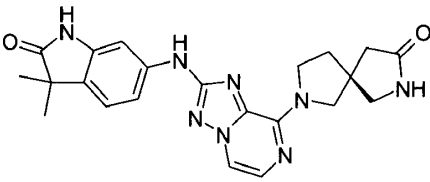
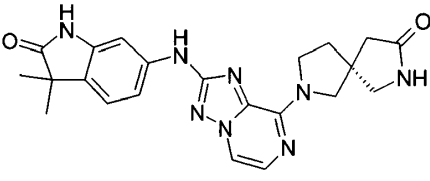
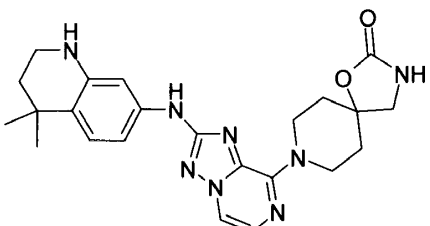
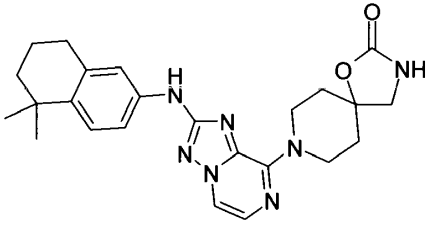
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E31*	2-[2-(3-metoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-benzonitrilo 	LCMS (Método A) Rt: 4.2 min, observado [M+H] = 343 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.10 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 10.7, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 10.6, 1.1 Hz, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.54-6.50 (m, 1H), 3.31 (s, 3H).
E32*	6-[8-(4,6-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.604 min, observado [M+H] = 402.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 13.54 - 11.99 (m, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.4, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.4, 1H), 7.32 (d, J=1.9, 1H), 7.23 (dd, J=8.2, 2.1, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 5.02 (s, 4H), 1.23 (s, 6H).
E33*	5-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-tetrahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-1,3-diona 	LCMS (Método D) Rt: 1.594 min, observado [M+H] = 433.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.36 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.14 (d, J=4.4, 1H), 7.55 (d, J=4.4, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.23 (d, J=2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.0, 1H), 4.68 (d, J=11.7, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).
E34*	1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-pirrolidin-3-ilmetil éster de ácido fórmico 	LCMS (Método C) Rt: 1.685 min, observado [M+H] = 422.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (d, J=4.4, 1H), 7.48 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.30 - 3.97 (m, 4H), 3.77 (d, J=87.5, 2H), 2.68 (p, J=7.2, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).

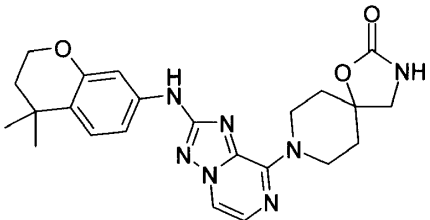
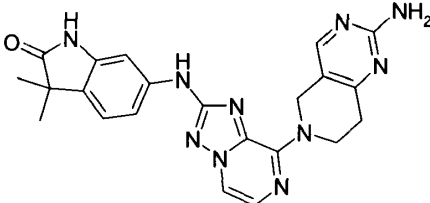
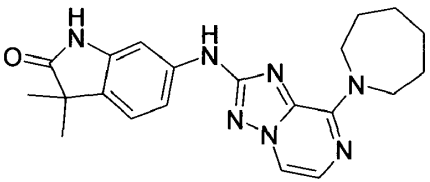
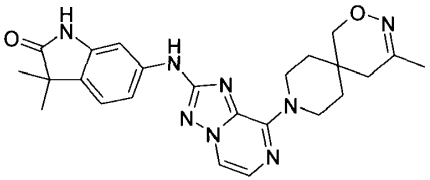
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E35	8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.654 min, observado [M+H] = 447.3 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.3, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.93 (t, J=8.0, 2H), 1.69 (t, J=5.8, 4H), 1.22 (s, 6H).
E36*	Ácido {2-amino-4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenilo}-metanosulfónico 	LCMS (Método D) Rt: 1235 min, observado [M+H] = m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, J=4.3, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.3, 1H), 7.91 (d, J=2.3, 1H), 7.64 (dd, J=8.4, 2.3, 1H), 7.33 (d, J=8.4, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 5H).
E37*	6-{8-[4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.624 min, observado [M+H] = 472.3 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 13.15 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.13 (d, J=4.4, 1H), 7.58 (d, J=4.3, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 5.26 (d, J=13.4, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
E38*	Metilamida del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-4-sulfónico 	LCMS (Método D) Rt: 1.713 min, observado [M+H] = 471.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.3, 1H), 7.56 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 6.95 (q, J=4.8, 1H), 5.33 - 5.21 (m, 2H), 3.43 (tt, J=11.9, 3.8, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.62 (d, J=4.8, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.65 (qd, J=12.5, 4.2, 2H), 1.22 (s, 6H).

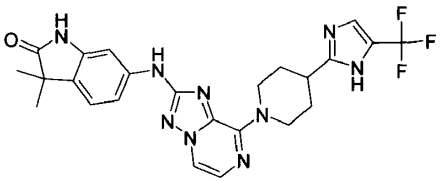
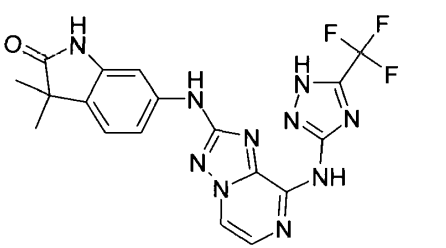
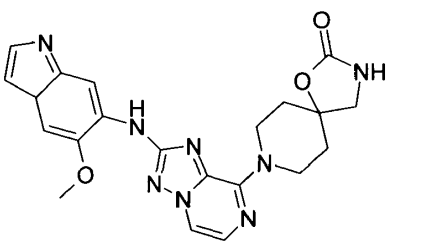
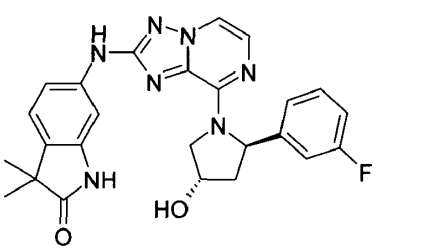
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E39*	Amida del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-4-sulfónico 	LCMS (Método D) Rt: 1.623 min, observado [M+H] = 457.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.3, 1H), 7.56 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.34 - 5.25 (m, 2H), 3.22 (tt, J=11.9, 3.8, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.67 (qd, J=12.6, 4.2, 2H), 1.22 (s, 6H).
E40*	Amida del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-4-carboxílico 	LCMS (Método D) Rt: 1.534 min, observado [M+H] = 421.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.4, 1H), 7.54 (d, J=4.4, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 5.20-5.08 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.45 (tt, J=11.5, 3.9, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
E41*	3,3-dimetil-6-(8-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.567 min, observado [M+H] = 364.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.92 (d, J=4.4, 1H), 7.46 (d, J=4.4, 1H), 7.32 (d, J=1.9, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.03 - 3.77 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).
E42*	3,3-dimetil-6-[8-(2-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.681 min, observado [M+H] = 378.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.48 (d, J=4.4, 1H), 7.32 (d, J=2.0, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.3, 3H), 1.22 (s, 6H).

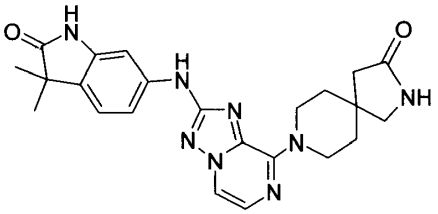
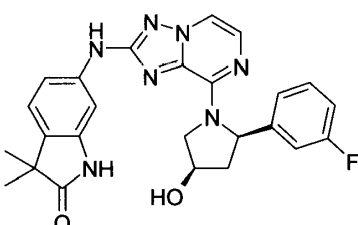
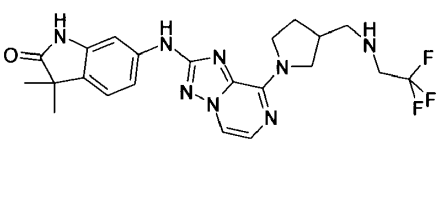
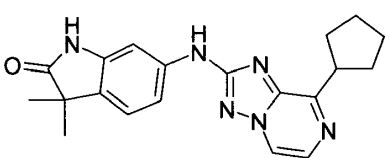
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E43*	<p>6-[8-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.931 min, observado [M+H] = 392.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E44*	<p>6-[8-(4-etil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.701 min, observado [M+H] = 422.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.04 (d, J=4.3, 1H), 7.51 (d, J=4.3, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.42 (q, J=7.4, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.86 (t, J=7.5, 3H).</p>
E45	<p>4,4-dimetil-7-[8-(2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-y)amino]-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.572 min, observado [M+H] = 464.3 m/z.</p>
E46	<p>4,4-dimetil-7-[8-(2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.702 min, observado [M+H] = 463.2 m/z.</p>

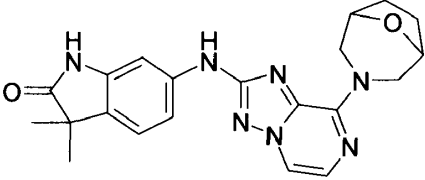
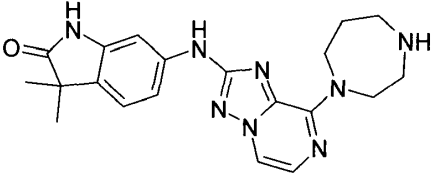
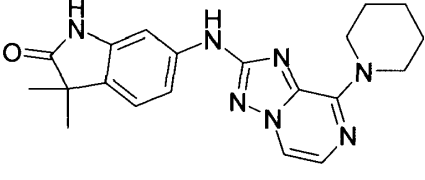
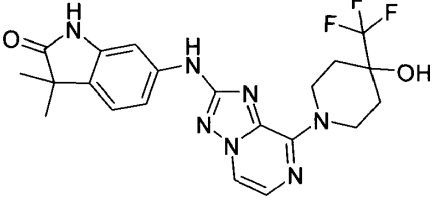
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E47	<p>4,4-dimetil-7-[8-(2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.64 min, observado [M+H] = 465.2 m/z.</p>
E48	<p>(R)-7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.593 min, observado [M+H] = 461.2 m/z.</p>
E49	<p>(S)-7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.593 min, observado [M+H] = 461.2 m/z.</p>
E50*	<p>6-[8-[5-((S)-1-amino-etil)-2-metoxifenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.433 min, observado [M+H] = 444.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.89 (d, J=4.3, 1H), 8.41 (s, 3H), 8.18 (d, J=4.4, 1H), 7.67 (dd, J=8.7, 2.4, 1H), 7.60 (d, J=2.4, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.8, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>

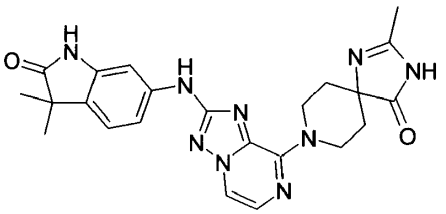
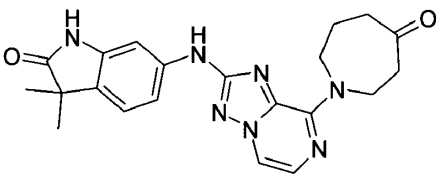
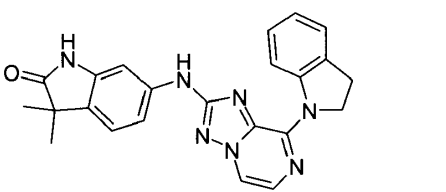
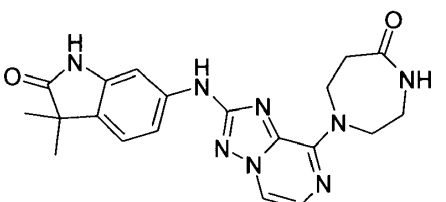
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E51	3,3-dimetil-6-[8-((R)-8-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.533 min, observado [M+H] = 433.2 m/z.
E52	3,3-dimetil-6-[8-((S)-8-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.533 min, observado [M+H] = 433.2 m/z.
E53	8-[2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.542 min, observado [M+H] = 449.2 m/z.
E54	8-[2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 2.253 min, observado [M+H] = 448.3 m/z.

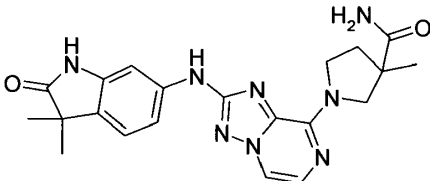
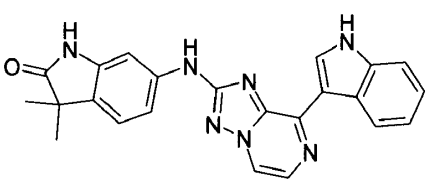
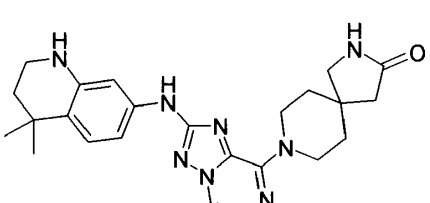
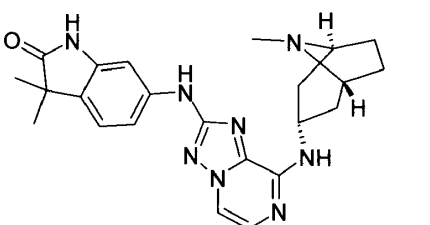
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E55	8-[2-(4,4-dimetil-croman-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 2.029 min, observado [M+H] = 450.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.54 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.3, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.5, 1H), 7.14 (d, J=2.3, 1H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.3, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.31 - 3.30 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).
E56*	6-[8-(2-amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.644 min, observado [M+H] = 443.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.58 (d, J=4.4, 1H), 7.32 (d, J=1.9, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.48 (t, J=5.9, 2H), 2.82 (t, J=6.0, 2H), 1.23 (s, 6H).
E57*	6-(8-azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.793 min, observado [M+H] = 392.2 m/z.
E58	3,3-dimetil-6-[8-(4-metil-2-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-en-9-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.616 min, observado [M+H] = 461.3 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (d, J=4.3, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 4H), 3.80-3.74 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

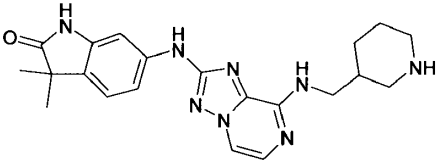
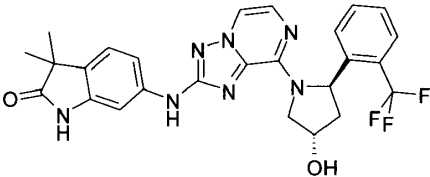
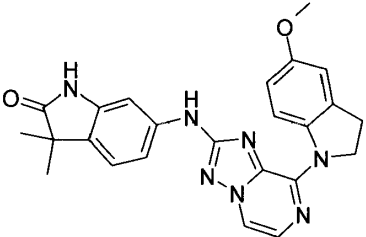
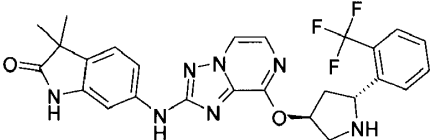
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E59*	<p>3,3-dimetil-6-[8-[4-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.816 min, observado [M+H] = 512.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.40 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.10 (d, J=4.3, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.10 (tt, J=11.6, 3.9, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E60*	<p>3,3-dimetil-8-[8-(5-trifluorometil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.922 min, observado [M+H] = 445.2 m/z.</p>
E61	<p>8-[2-(5-metoxi-3aH-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.852 min, observado [M+H] = 435.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.88 - 10.84 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.12 (d, J=4.3, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J=4.3, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.17 (t, J=2.7, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.34 - 6.30 (m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 4H).</p>
E62*	<p>6-[8-[(2R,4S)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.944 min, observado [M+H] = 474.2 m/z; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.02 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.89 (d, J=4.4, 1H), 7.38 (d, J=4.4, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.74 (t, J=7.4, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.26 (s, 6H).</p>

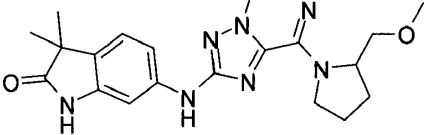
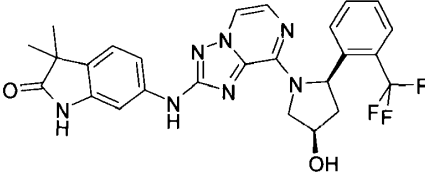
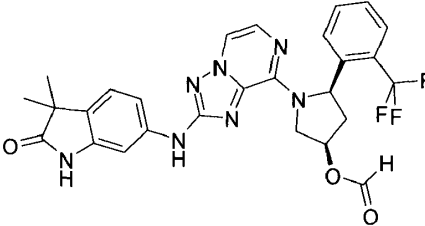
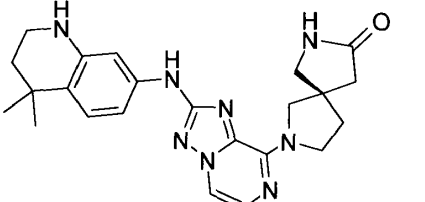
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E63	8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-3-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.687 min, observado [M+H] = 447.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.3, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.28 (d, J=1.9, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.67 (t, J=5.6, 4H), 1.22 (s, 6H).
E64*	6-{8-[(2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.913 min, observado [M+H] = 474.2 m/z; ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.96 (d, J=4.4, 1H), 7.39 (d, J=4.5, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 3H), 6.92 (td, J=8.5, 2.6, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.14 - 4.80 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.34-4.08 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).
E65*	3,3-dimetil-6-(8-{3-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.551 min, observado [M+H] = 475.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.46 (d, J=4.4, 1H), 7.28 (d, J=1.9, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.21 - 3.95 (m, 2H), 3.93-3.74 (m, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.2, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).
E66*	6-(8-ciclopentil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 2.155 min, observado [M+H] = 363.2 m/z.

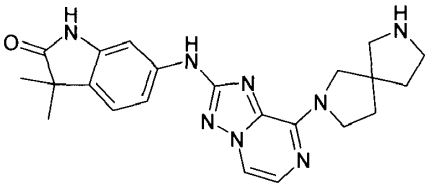
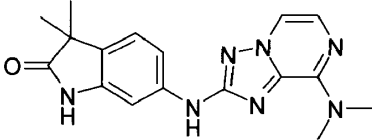
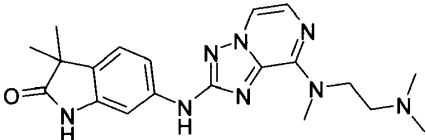
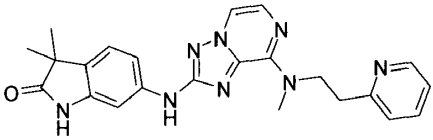
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E67*	3,3-dimetil-6-[8-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.873 min, observado [M+H] = 406.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.10 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (d, J=4.4, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.79 (d, J=12.9, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).
E68*	6-(8-[1,4]diazepan-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.604 min, observado [M+H] = 393.3 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.06 (d, J=4.3, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J=4.3, 1H), 7.30 (d, J=1.9, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 4H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.06 (p, J=6.2, 2H), 1.22 (s, 6H).
E69*	3,3-dimetil-6-(8-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.759 min, observado [M+H] = 379.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.3, 1H), 7.52 (d, J=4.3, 1H), 7.27 (d, J=1.9, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 4H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.22 (s, 6H).
E70*	6-[8-(4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.888 min, observado [M+H] = 462.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.4, 1H), 7.55 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (d, J=1.9, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.15 (d, J=13.3, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

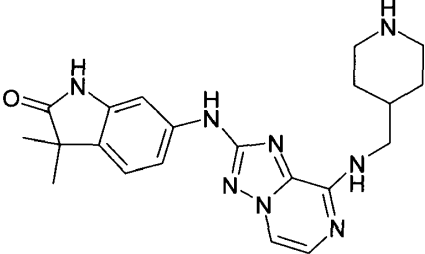
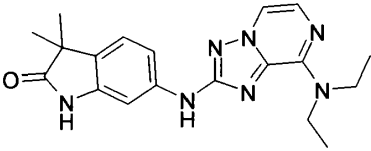
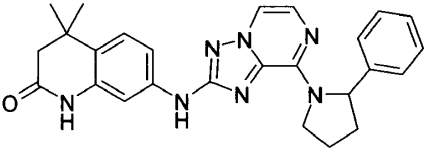
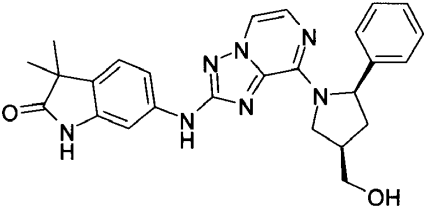
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E71	<p>8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.61 min, observado [M+H] = 460.3 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.80 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.3, 1H), 7.57 (d, J=4.3, 1H), 7.32 (d, J=2.0, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 1.9, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 5.02 (d, J=13.6, 2H), 3.67 (t, J=12.2, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.46 (d, J=13.2, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E72*	<p>3,3-dimetil-6-[8-(4-oxo-azepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.707 min, observado [M+H] = 406.2 m/z.</p>
E73*	<p>6-[8-(2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 2.386 min, observado [M+H] = 412.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.0, 1H), 8.25 (d, J=4.3, 1H), 7.70 (d, J=4.3, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 4.88 (t, J=8.6, 2H), 3.27 (t, J=8.5, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E74*	<p>3,3-dimetil-6-[8-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.634 min, observado [M+H] = 407.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.3, 1H), 7.65 (t, J=5.5, 1H), 7.57 (d, J=4.3, 1H), 7.30 (d, J=1.9, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 4H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>

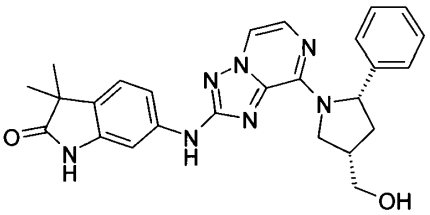
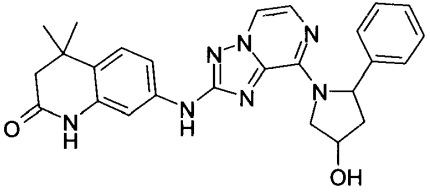
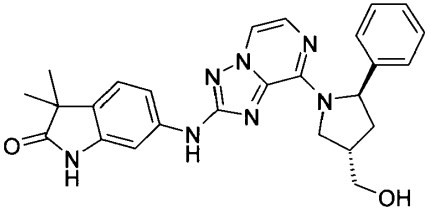
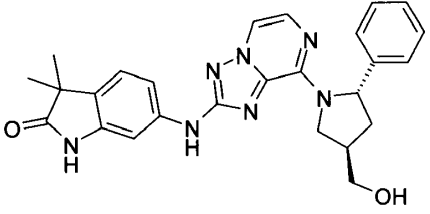
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E75*	Amida del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-3-metil-pirrolidin-3-carboxílico 	LCMS (Método D) Rt: 2.022 min, observado [M+H] = 421.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.4, 1H), 7.46 (d, J=4.4, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.41 - 3.65 (m, 4H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).
E76*	6-[8-(1H-indol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 2.17 min, observado [M+H] = 410.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.86 (d, J=2.9, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.8, 1H), 8.71 (d, J=7.4, 1.4, 1H), 8.57 (d, J=4.3, 1H), 8.13 (d, J=4.3, 1H), 7.55 (d, J=8.2, 1H), 7.38 (d, J=2.0, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 4H), 1.25 (s, 6H).
E77	8-[2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-3-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.531 min, observado [M+H] = 447.3 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.20 (s, 1H), 8.03 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, J=4.3, 1H), 6.97 (d, J=8.3, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.66 (t, J=5.6, 4H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).
E78*	3,3-dimetil-6-[8-((1R,3R,5S)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.563 min, observado [M+H] = 433.3 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.5, 1H), 7.50 (d, J=4.5, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

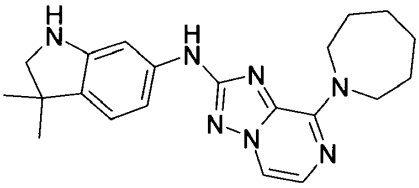
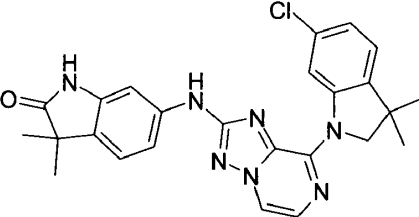
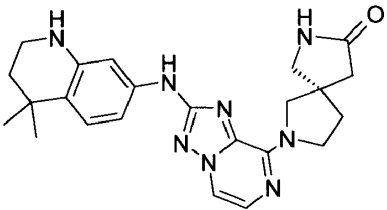
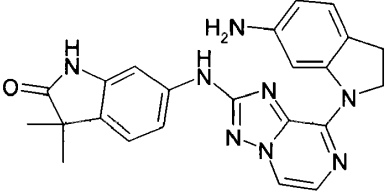
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E79*	<p>3,3-dimetil-6-[8-[(piperidin-3-ilmetil)-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.462 min, observado [M+H] = 407.2 m/z; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.13 (d, J=11.2, 1H), 8.99 - 8.40 (m, 2H), 8.08 (d, J=5.0, 1H), 7.41 (d, J=5.0, 1H), 7.34 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.20 (d, J=2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 2.85 - 2.59 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 1H), 1.37 - 1.11 (m, 7H).</p>
E80*	<p>6-[8-[(2R,4S)-4-hidroxi-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 2.265 min, observado [M+H] = 524.2 m/z; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.69 (d, J=7.8, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (t, J=7.5, 1H), 7.32 (d, J=2.0, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 5.72 (t, J=7.9, 1H), 4.65 (d, J=11.3, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>
E81*	<p>6-[8-(5-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 2.351 min, observado [M+H] = 442.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.9, 1H), 8.16 (d, J=4.3, 1H), 7.65 (d, J=4.3, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 6.93 (d, J=2.7, 1H), 6.77 (dd, J=8.9, 2.8, 1H), 4.88 (t, J=8.5, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (t, J=8.5, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E82*	<p>3,3-dimetil-6-[8-[(3S,5R)-5-(2-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.783 min, observado [M+H] = 524.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.5, 1H), 8.01 (d, J=7.9, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J=4.5, 1H), 7.45 (t, J=7.6, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.0, 1H), 7.17 (d, J=8.0, 1H), 5.72 - 5.67 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 3.63 (dd, J=11.9, 5.2, 1H), 3.21 (dd, J=11.7, 2.7, 1H), 2.42 (dd, J=13.8, 6.6, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>

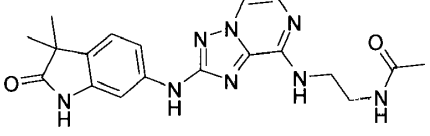
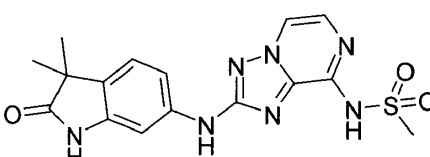
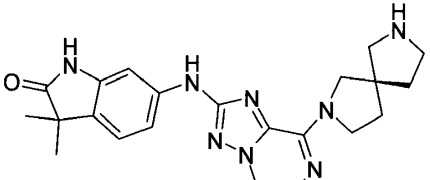
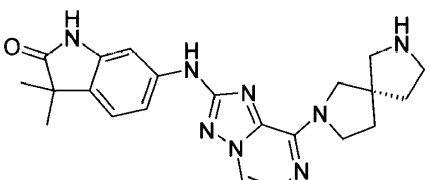
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E83*	<p data-bbox="317 342 895 398">6-[8-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p data-bbox="956 376 1394 651">LCMS (Método C) Rt: 1.868 min, observado [M+H] = 408.2 m/z; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.50 (d, J=4.4, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.4, 1H), 4.97 - 4.77 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.62 (dd, J=9.2, 3.5, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.13 - 1.89 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E84*	<p data-bbox="317 692 940 770">6-{8-[(2R,4R)-4-hidroxi-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p data-bbox="956 748 1394 1023">LCMS (Método C) Rt: 2.27 min, observado [M+H] = 524.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.3, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.0, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 5.71 - 5.63 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 1.82 (dt, J=12.9, 4.8, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>
E85*	<p data-bbox="317 1059 895 1137">(3R,5R)-1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-5-(2-trifluorometilfenil)-pirrolidin-3-il éster de ácido fórmico</p> 	<p data-bbox="956 1169 1394 1467">LCMS (Método C) Rt: 2.165 min, observado [M+H] = 552.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (t, J=8.4, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.6, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 5.74 - 5.68 (m, 1H), 5.34 - 5.28 (m, 1H), 4.37 (dd, J=11.7, 5.7, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>
E86	<p data-bbox="317 1507 932 1585">(S)-7-[2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonan-3-ona</p> 	<p data-bbox="956 1630 1394 1883">LCMS (Método C) Rt: 1.489 min, observado [M+H] = 433.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.15 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, J=4.4, 1H), 6.96 (d, J=8.2, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.13 - 3.83 (m, 4H), 3.25 (d, J=2.9, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.28 (d, J=2.7, 2H), 2.01 (td, J=6.9, 1.7, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).</p>

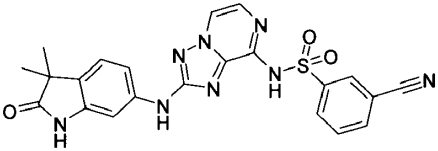
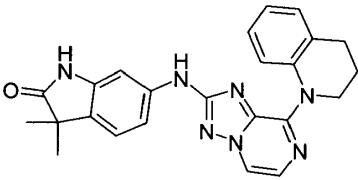
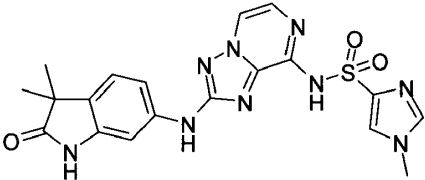
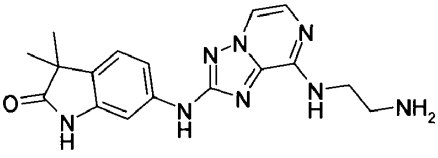
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E87	6-[8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.4 min, observado [M+H] = 419.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.41 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.48 (d, J=4.4, 1H), 7.34 (d, J=1.9, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 1H), 7.23-7.09 (m, 2H), 4.20 - 3.78 (m, 4H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).
E88*	6-(8-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.663 min, observado [M+H] = 338.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.01 (d, J=4.3, 1H), 7.51 (d, J=4.4, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 3.44 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).
E89*	6-{8-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.416 min, observado [M+H] = 395.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.3, 1H), 7.50 (d, J=4.3, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.0, 1H), 4.16 (t, J=6.7, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.56 (t, J=6.7, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).
E90*	3,3-dimetil-6-{8-[metil-(2-piridin-2-il-etil)-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.496 min, observado [M+H] = 429.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.25 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 7.99 (d, J=4.3, 1H), 7.64 (td, J=7.6, 1.9, 1H), 7.51 (d, J=4.3, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.9, 1H), 4.40 (t, J=7.4, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15-3.09 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

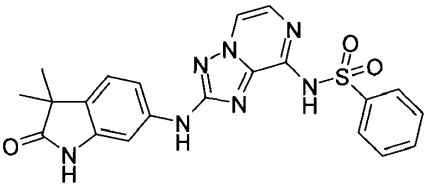
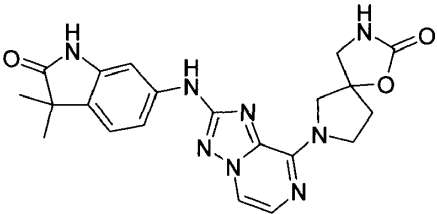
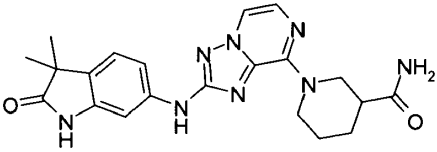
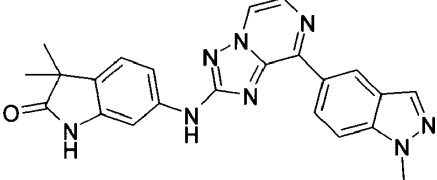
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E91*	3,3-dimetil-6-{8-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.42 min, observado [M+H] = 407.3 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.17 - 8.22 (m, 3H), 8.06 (d, J=4.9, 1H), 7.42 (d, J=4.9, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.19 (d, J=2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.33 - 3.18 (m, 2H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).
E92*	6-(8-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.013 min, observado [M+H] = 366.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.96 (d, J=4.3, 1H), 7.50 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.23 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 3.96 (q, J=6.9, 4H), 1.28 - 1.17 (m, 12H).
E93*	4,4-dimetil-7-[8-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.23 min, observado [M+H] = 454.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.11 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 - 7.03 (m, 8H), 4.33 (t, J=5.1, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.21 (d, J=5.6, 6H), 1.06 (t, J=7.0, 1H).
E94*	6-[8-((cis2)-4-hidroxiometil-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.902 min, observado [M+H] = 470.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.67 (t, J=5.1, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.06 (t, J=7.0, 1H).

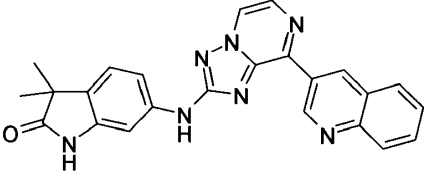
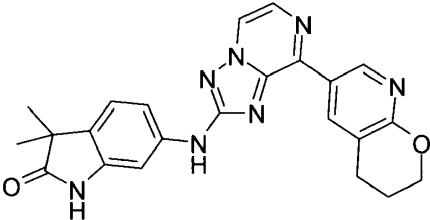
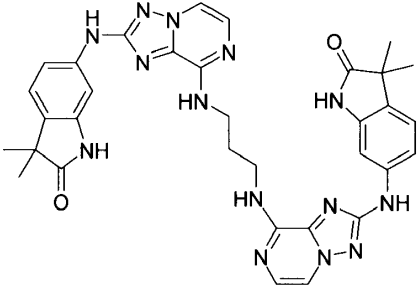
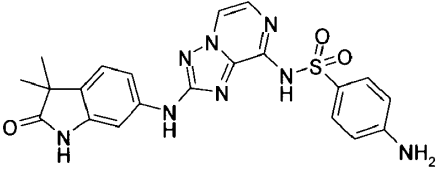
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E95*	<p>6-[8-((cis1)-4-hidroximetil-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.902 min, observado [M+H] = 470.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 8.31 - 8.20 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 4H), 7.13-7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 5.65 - 5.53 (s, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (s, 1H), 1.24-1.13 (m, 6H).</p>
E96*	<p>7-[8-(4-hidroxi-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 2.003 min, observado [M+H] = 470.3 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.12 (s, 1H), 9.56 - 9.50 (m, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 8H), 5.60 (s, 1H), 5.06 (d, J=3.7, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).</p>
E97*	<p>6-[8-((trans1)-4-hidroximetil-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.902 min, observado [M+H] = 470.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 7.03 - 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 - 6.63 (m, 2H), 6.17 - 5.84 (s, 1H), 4.51 - 4.32 (s, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.28 - 2.04 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (s, 1H), 1.20 - 1.17 (d, J = 3.2 Hz, 6H).</p>
E98*	<p>6-[8-((trans2)-4-hidroximetil-2-fenil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.902 min, observado [M+H] = 470.2 m/z;</p>

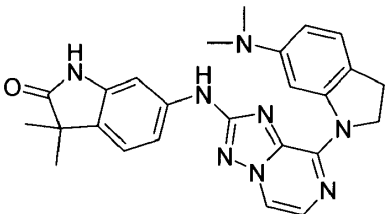
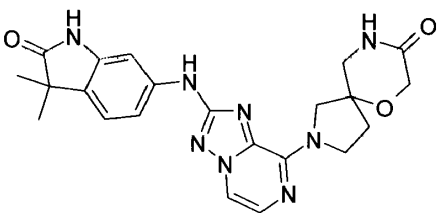
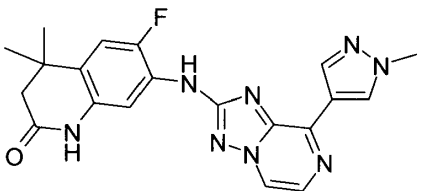
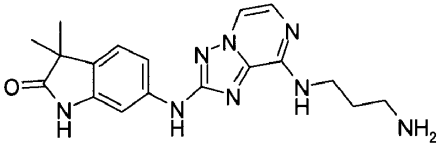
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E99*	(8-azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-amina 	LCMS (Método D) Rt: 1.529 min, observado [M+H] = 378.3 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.48 (s, 2H), 10.02 (s, 1H), 8.07 (d, J=4.6, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, J=4.6, 1H), 7.35 (d, J=8.4, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.34 (s, 6H).
E100*	6-[8-(6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 2.685 min, observado [M+H] = 474.2 m/z.
E101	(R)-7-[2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonan-3-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.463 min, observado [M+H] = 433.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.15 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, J=4.4, 1H), 6.96 (d, J=8.3, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 4H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).
E102*	6-[8-(6-amino-2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.686 min, observado [M+H] = 427.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.69 - 9.89 (m, 4H), 9.75 (s, 1H), 8.45 (d, J=1.9, 1H), 8.33 (d, J=4.3, 1H), 7.70 (d, J=4.3, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 7.00 (dd, J=7.8, 2.0, 1H), 4.95 (t, J=8.6, 2H), 3.30 (t, J=8.6, 2H), 1.23 (s, 6H).

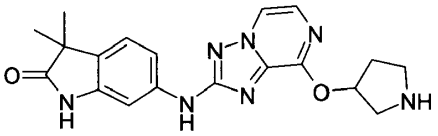
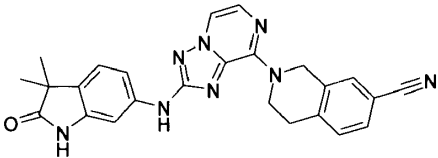
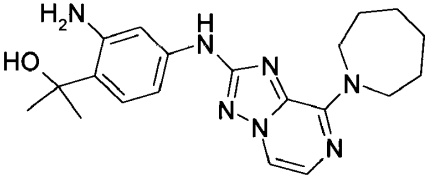
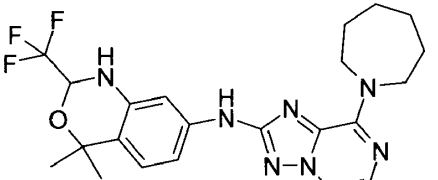
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E103*	<p>N-[2-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ilamino]-etil]-acetamida</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.51 min, observado [M+H] = 395.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.99 (t, J=5.7, 1H), 7.95 (d, J=4.5, 1H), 7.44 (d, J=4.5, 1H), 7.30 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.26 (t, J=5.7, 1H), 7.20 (d, J=2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 3.53 (q, J=6.2, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E104*	<p>N-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-metanosulfonamida</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.576 min, observado [M+H] = 388 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.30 - 10.69 (m, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.79 - 6.80 (m, 5H), 3.64 - 2.83 (m, 3H), 1.23 (s, 6H).</p>
E105	<p>6-[(S)-8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.397 min, observado [M+H] = 419.2 m/z.</p>
E106	<p>6-[(R)-8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.399 min, observado [M+H] = 419.3 m/z.</p>

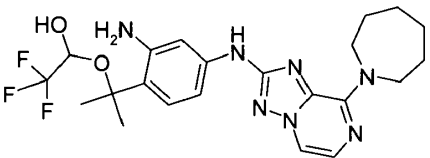
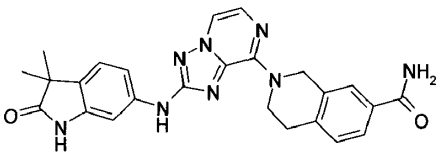
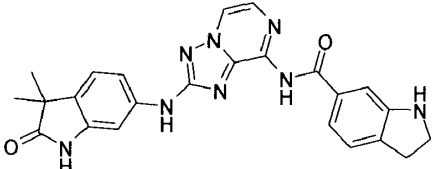
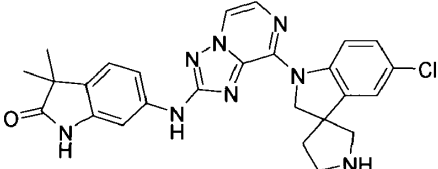
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E107*	3-ciano-N-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-bencenosulfonamida 	LCMS (Método C) Rt: 1,812 (UV) min, observado [M+H] = m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.0, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.9, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 1.22 (s, 6H).
E108*	6-[8-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.226 min, observado [M+H] = 426.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.39 (d, J=4.3, 1H), 7.67 (d, J=4.3, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (dd, J=7.5, 1.4, 1H), 7.10 (d, J=8.0, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 2.83 (t, J=6.6, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
E109*	[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	LCMS (Método C) Rt: 1.512 min, observado [M+H] = 454 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).
E110*	6-[8-(2-amino-etilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.404 min, observado [M+H] = 353.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.5, 1H), 7.45 (d, J=4.5, 1H), 7.36 (t, J=5.7, 1H), 7.29 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.23 (d, J=2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 3.61 (q, J=6.0, 2H), 2.96 (t, J=6.2, 2H), 1.22 (s, 6H).

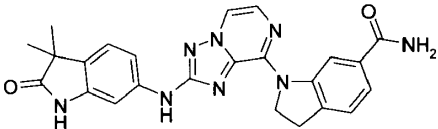
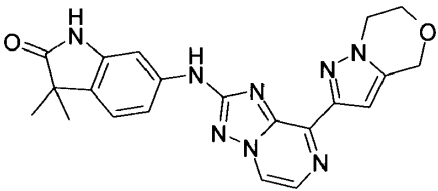
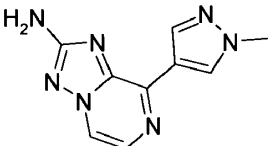
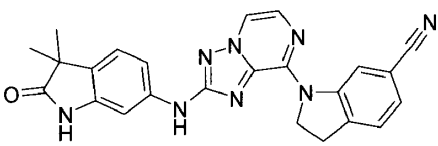
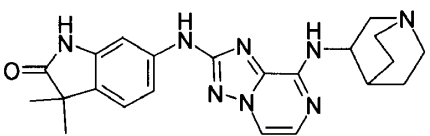
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E111*	<p data-bbox="317 342 903 398">N-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-bencenosulfonamida</p> 	<p data-bbox="956 510 1388 678">LCMS (Método C) Rt: 1.828 min, observado [M+H] = 450 m/z; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.10 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.12 - 7.88 (m, 3H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 7.32 - 7.06 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E112	<p data-bbox="317 719 932 797">3,3-dimetil-6-[8-(2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.4]non-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p data-bbox="956 835 1388 1081">LCMS (Método C) Rt: 2.068 min, observado [M+H] = 425.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.33 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.37 - 9.34 (m, 1H), 8.80 (d, J=4.2, 1H), 8.70 (dd, J=9.0, 1.6, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 8.21 (d, J=4.2, 1H), 7.82 (d, J=9.0, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p>
E113*	<p data-bbox="317 1126 940 1205">Amida del ácido 1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-piperidin-3-carboxílico</p> 	<p data-bbox="956 1149 1388 1485">LCMS (Método C) Rt: 1.685 min, observado [M+H] = 421.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.3, 1H), 7.54 (d, J=4.3, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.22 (d, J=13.6, 1H), 5.11 (d, J=13.1, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.41 (tt, J=11.3, 3.8, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>
E114*	<p data-bbox="317 1525 940 1581">3,3-dimetil-6-[8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p data-bbox="956 1619 1388 1865">LCMS (Método C) Rt: 2.068 min, observado [M+H] = 425.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.33 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.37 - 9.34 (m, 1H), 8.80 (d, J=4.2, 1H), 8.70 (dd, J=9.0, 1.6, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 8.21 (d, J=4.2, 1H), 7.82 (d, J=9.0, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p>

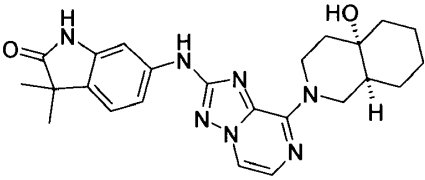
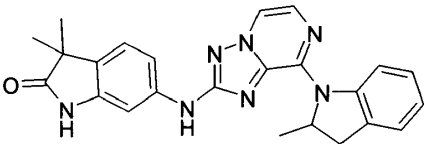
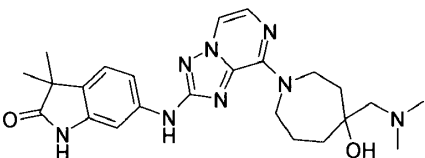
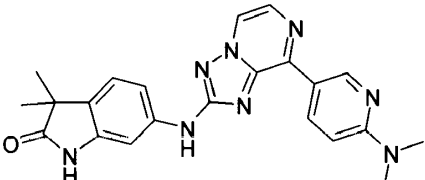
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E115*	3,3-Dimetil-6-(8-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.115 min, observado [M+H] = 422.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.35 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.05 (d, J=2.2, 1H), 9.65 (d, J=2.2, 1H), 8.95 (d, J=4.2, 1H), 8.32 (d, J=4.2, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.38 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.33 (d, J=1.9, 1H), 7.23 (d, J=8.0, 1H), 1.25 (s, 6H).
E116*	6-[8-(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.953 min, observado [M+H] = 428.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.37 (d, J=2.4, 1H), 8.81 (d, J=4.2, 1H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 8.18 (d, J=4.2, 1H), 7.33 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (d, J=8.1, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 2H), 2.92 (t, J=6.4, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.24 (s, 6H).
E117*	6-[[8-[3-[[2-[(3,3-dimetil-2-oxo-indolin-6-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]amino]propilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-3,3-dimetil-indolin-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.766 min, observado [M+H] = 659.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.25 (s, 2H), 9.45 (s, 2H), 7.93 (d, J=4.5, 2H), 7.50 (t, J=6.1, 2H), 7.48 (d, J=4.5, 2H), 7.31 (dd, J=8.1, 2.0, 2H), 7.20 (d, J=2.0, 2H), 7.14 (d, J=8.1, 2H), 3.58 (q, J=6.4, 4H), 1.94 (p, J=6.5, 2H), 1.23 (s, 12H).
E118*	4-amino-N-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-bencenosulfonamida 	LCMS (Método C) Rt: 1.619 min, observado [M+H] = 465 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.80 (s, 1H), 7.40 - 7.09 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 8.23 - 7.79 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 6.62 - 6.55 (m, 2H).

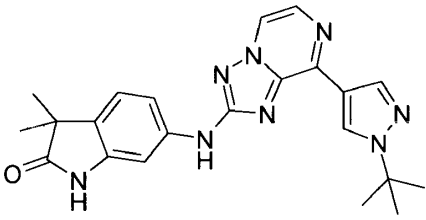
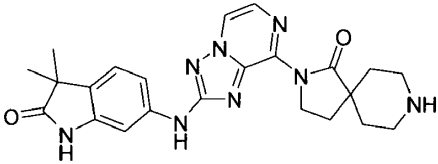
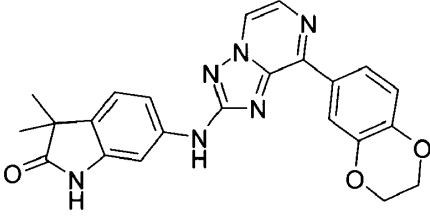
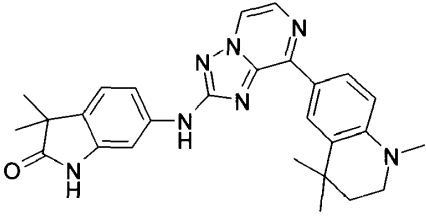
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E119*	<p>6-[8-(6-dimetilamino-2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.79 min, observado [M+H] = 455.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.3, 1H), 7.98 (d, J=2.3, 1H), 7.69 (d, J=4.3, 1H), 7.34 (d, J=2.0, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 7.08 (d, J=8.2, 1H), 6.37 (dd, J=8.2, 2.4, 1H), 4.84 (t, J=8.3, 2H), 3.13 (t, J=8.3, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).</p>
E120	<p>2-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-6-oxa-2,9-diaza-espiro[4.5]decan-8-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.48 min, observado [M+H] = 449.2 m/z.</p>
E121*	<p>6-fluoro-4,4-dimetil-7-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 1.94 min, observado [M+H] = 407.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.3, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, J=4.3, 1H), 7.66 (d, J=7.6, 1H), 7.17 (d, J=11.9, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E122*	<p>6-[8-(3-amino-propilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.35 min, observado [M+H] = 367.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.37 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.95 (d, J=4.5, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J=4.5, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.0, 1H), 3.55 (t, J=6.6, 2H), 2.82 (t, J=7.1, 2H), 1.87 (p, J=6.8, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>

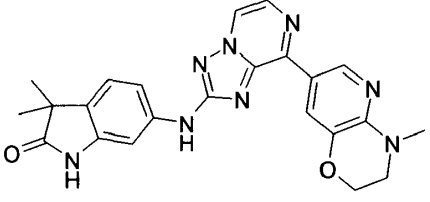
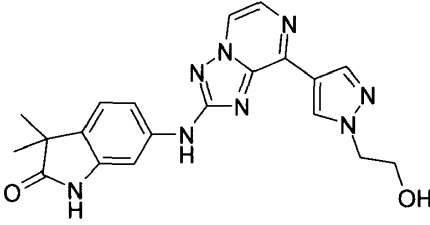
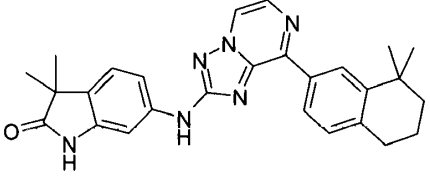
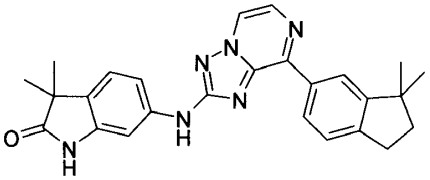
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E123*	3,3-dimetil-6-[8-(pirrolidin-3-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.328 min, observado [M+H] = 380.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.5, 1H), 7.60 (d, J=4.5, 1H), 7.24 (d, J=1.9, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 3.34 (dd, J=12.8, 5.5, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).
E124*	2-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carbonitrilo 	LCMS (Método C) Rt: 2.268 min, observado [M+H] = 451.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.14 (d, J=4.3, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.64 (dd, J=7.4, 1.3, 1H), 7.59 (d, J=4.4, 1H), 7.41 (d, J=7.9, 1H), 7.31 (d, J=1.9, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.51 (t, J=5.9, 2H), 3.07 (t, J=5.9, 2H), 1.23 (s, 6H).
E125*	2-[2-amino-4-(8-azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-fenil]-propan-2-ol 	LCMS (Método D) Rt: 1.442 min, observado [M+H] = 382.3 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.18 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.3, 1H), 7.47 (d, J=4.3, 1H), 6.89 (d, J=8.3, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.14-4.05 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 4H), 1.48 (s, 6H).
E126*	(8-azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-amina 	LCMS (Método D) Rt: 1.585 min, observado [M+H] = 480.3 m/z; X

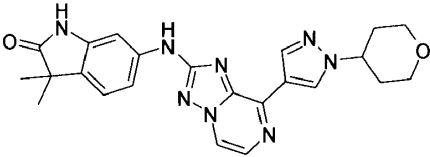
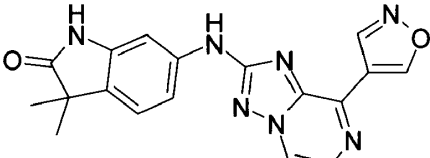
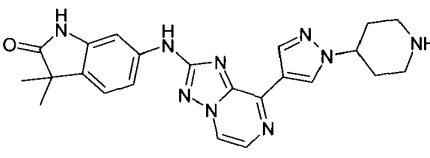
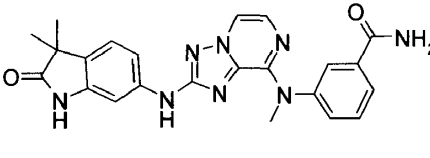
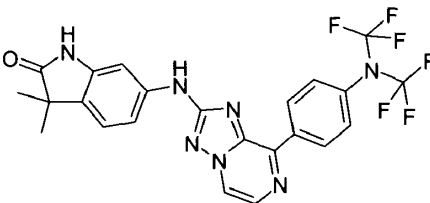
No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E127*	<p>1-{1-[2-amino-4-(8-azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-fenil]-1-metil-etoxi}-2,2,2-trifluoro-etanol</p> 	<p>LCMS (Método D) Rt: 2.1 min, observado [M+H] = 462.2 m/z.</p>
E128*	<p>Amida del ácido 2-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.832 min, observado [M+H] = 469.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.4, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.9, 1H), 7.58 (d, J=4.4, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E129*	<p>[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.446 min, observado [M+H] = 455.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.78 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.76 (d, J=4.4, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 7.11 (d, J=1.3, 1H), 3.50 (t, J=8.6, 2H), 3.00 (t, J=8.6, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E130	<p>6-[8-(5-Cloro-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 2.091 min, observado [M+H] = 501.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.8, 1H), 7.48 (d, J=4.9, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.4, 1H), 4.50 - 3.77 (m, 4H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 1.21 (s, 6H).</p>

No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E131*	Amida del ácido 1-[2-(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico 	LCMS (Método D) Rt: 1.911 min, observado [M+H] = 455.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.29 (d, J=4.3, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (dd, J=7.7, 1.4, 1H), 7.36 (d, J=2.0, 1H), 7.33 (d, J=7.7, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 4.90 (t, J=8.6, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).
E132*	6-[8-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.761 min, observado [M+H] = 417.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.79 (d, J=4.3, 1H), 8.12 (d, J=4.2, 1H), 7.37 (d, J=2.0, 1H), 7.29 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.18 (d, J=8.1, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.27 (t, J=5.3, 2H), 4.15 (t, J=5.2, 2H), 1.24 (s, 6H).
E133*	8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina 	LCMS (Método C) Rt: 1133 min, observado [M+H] = 216.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.3, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, J=4.3, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).
E134*	1-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonitrilo 	LCMS (Método C) Rt: 2.394 min, observado [M+H] = 437.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.34 (d, J=4.3, 1H), 7.80 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=7.4, 1H), 7.42 (dd, J=7.6, 1.5, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 4.93 (t, J=8.7, 2H), 3.37 (t, J=8.6, 2H), 1.23 (s, 6H).
E135*	6-[8-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-(1,2,4)triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.428 min, observado [M+H] = 419.2 m/z; X

No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E136*	<p>6-[8-((4aS,8aS)-4a-hidroxi-octahidro-isoquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.958 min, observado [M+H] = 448.2 m/z; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.01 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (d, J=4.3, 1H), 7.26 (d, J=1.9, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.78 - 4.54 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.92 - 3.65 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.74 - 1.46 (m, 6H), 1.41 - 1.24 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E137*	<p>3,3-dimetil-6-[8-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 2.574 min, observado [M+H] = 426.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.34 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 1H), 8.27 (d, J=4.3, 1H), 7.72 (d, J=4.3, 1H), 7.34 (d, J=2.0, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 7.00 (td, J=7.4, 1.0, 1H), 6.03 - 5.95 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.2, 3H), 1.23 (s, 6H).</p>
E138*	<p>6-[8-(4-dimetilaminometil-4-hidroxi-azepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.371 min, observado [M+H] = 465.3 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.95 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (d, J=4.3, 1H), 7.32 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.57 - 4.17 (m, 3H), 3.86-3.65 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.64 (m, 4H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>
E139*	<p>6-[8-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	<p>LCMS (Método C) Rt: 1.557 min, observado [M+H] = 415.2 m/z; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.51 (d, J=2.4, 1H), 8.76 (dd, J=9.1, 2.4, 1H), 8.69 (d, J=4.3, 1H), 8.11 (d, J=4.3, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.84 (d, J=9.0, 1H), 3.16 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).</p>

No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E140*	6-[8-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.05 min, observado [M+H] = 417.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.34 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, J=4.3, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.3, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.32 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.19 (d, J=8.0, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.24 (s, 6H).
E141	2-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.274 min, observado [M+H] = 447.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.78 (d, J=4.3, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.26 (d, J=2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 4.03 (t, J=6.9, 2H), 3.12 (dt, J=12.7, 4.2, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.22 (t, J=6.9, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).
E142*	6-[8-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.172 min, observado [M+H] = 429.1 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.2, 1H), 8.33 (d, J=2.1, 1H), 8.29 (dd, J=8.6, 2.1, 1H), 8.15 (d, J=4.3, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.5, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 4H), 1.24 (s, 6H).
E143*	3,3-dimetil-6-[8-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.549 min, observado [M+H] = 468.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.2, 1H), 8.60 (d, J=4.2, 1H), 8.57 (dd, J=8.8, 2.2, 1H), 8.08 (d, J=4.2, 1H), 7.45 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.26 (d, J=2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 6.72 (d, J=8.9, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E144*	3,3-dimetil-6-[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]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.817 min, observado [M+H] = 443.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.17 (d, J=2.0, 1H), 8.69 (d, J=4.2, 1H), 8.16 (d, J=2.0, 1H), 8.10 (d, J=4.2, 1H), 7.33 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.25 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (d, J=8.1, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.57 (t, J=4.6, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).
E145*	6-[8-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 1.623 min, observado [M+H] = 405.1 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.33 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.3, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.3, 1H), 7.39 (d, J=2.0, 1H), 7.30 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.19 (d, J=8.1, 1H), 5.01 (t, J=5.2, 1H), 4.30 (t, J=5.4, 2H), 3.82 (q, J=5.4, 2H), 1.24 (s, 6H).
E146*	6-[8-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.777 min, observado [M+H] = 453.2 m/z; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.2, 1H), 8.77 (d, J=1.8, 1H), 8.47 (dd, J=8.1, 1.8, 1H), 8.20 (d, J=4.2, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.1, 1H), 2.83 (t, J=6.3, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).
E147*	6-[8-(3,3-dimetil-indan-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.676 min, observado [M+H] = 439.2 m/z; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.33 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.2, 1H), 8.66 (dd, J=7.9, 1.7, 1H), 8.45 (d, J=1.6, 1H), 8.20 (d, J=4.2, 1H), 7.42 (d, J=7.9, 1H), 7.39 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.18 (d, J=8.1, 1H), 2.96 (t, J=7.2, 2H), 1.97 (t, J=7.2, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E148*	3,3-dimetil-6-[8-[1-(tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.891 min, observado [M+H] = 445.2 m/z.
E149*	6-(8-isoxazol-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.691 min, observado [M+H] = 362.2 m/z.
E150*	3,3-dimetil-6-[8-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método D) Rt: 1.608 min, observado [M+H] = 444.2 m/z.
E151*	3-[[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-metil-amino]-benzamida 	LCMS (Método C) Rt: 1.714 min, observado [M+H] = 443.2 m/z.
E152*	6-[8-[4-(bis-trifluorometil-amino)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona 	LCMS (Método C) Rt: 2.679 min, observado [M+H] = 522.1 m/z.

No.	nombre/estructura	LCMS; RMN
E153	3,3-dimetil-6-[8-((S)-8-trifluorometil-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	LCMS (Método D) Rt: 1.497 min, observado [M+H] = 487.2 m/z.
E154*	8-[2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-hexahidro-pirazino[1,2-a]pirazin-1,4-diona	LCMS (Método D) Rt: 1.560 min, observado [M+H] = 462.3 m/z.
E155*	5,5-dimetil-8-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona	LCMS (Método D) Rt: 1.938 min, observado [M+H] = 403.2 m/z.

Datos farmacológicos

Tabla 1: inhibición de Syk y GCN2 de algunos compuestos representativos de la fórmula I

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
"C1"	C		"C75"	AA	
"C2"	B	C	"C76"	B	
"C3"	B		"C77"	AA	

ES 2 674 451 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
"C4"			"C78"	B	C
"C5"	A		"C79"	B	
"C6"	B	B	"C80"	A	C
"C7"	B		"C81"	AA	C
"C8"	C	C	"C82"	A	B
"C9"			"C83"	A	C
"C10"			"C84"	A	C
"C11"	B		"C85"	AA	C
"C12"	A	C	"C86"	B	C
"C13"	C		"C87"	A	
"C14"	C	B	"C88"	B	C
"C15"	C		"C89"	B	
"C16"	B	C	"C90"	AA	
"C17"	B		"C91"	AA	C
"C18"	B	C	"C92"	AA	
"C19"			"C93"	B	
"C20"	B		"C94"	AA	C
"C21"	B	C	"C95"	AA	C
"C22"			"C96"	A	
"C23"	B	C	"C97"	B	
"C24"	C		"C98"	AA	
"C25"			"C99"	AA	C
"C26"	B	C	"C100"	B	
"C27"			"C101"	A	C
"C28"	C	B	"C102"	AA	

ES 2 674 451 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
"C29"	A	C	"C103"	AA	C
"C30"	B	B	"C104"	B	C
"C31"	C		"C105"	AA	C
"C32"	B	C	"C106"	B	
"C33"	A	B	"C107"	B	
"C34"	AA	C	"C108"	AA	C
"C35"	C		"C109"	A	
"C36"	B	B	"C110"	B	
"C37"			"C111"	A	B
"C38"	A	B	"C112"	B	C
"C39"			"C113"	AA	B
"C40"			"C114"	AA	B
"C41"	C	C	"C115"	A	C
"C42"	B		"C116"		
"C43"	B	C	"C117"	A	B
"C44"			"C118"	AA	C
"C45"	C	C	"C119"	A	C
"C46"	B		"C120"	AA	B
"C47"			"C121"		
"C48"	C	B	"C122"		
"C49"	B	C	"C123"		
"C50"	B	C	"C124"		
"C51"	C	C	"C125"		
"C52"			"C126"		
"C53"	B		"C127"		

ES 2 674 451 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
"C54"	C		"C128"		
"C55"	B	C	"C129"		
"C56"	B	C	"C130"		
"C57"	C	B	"C131"		
"C58"	B	B	"C132"		
"C59"	C	B	"C133"		
"C60"	B	B	"C134"		
"C61"	A	B	"C135"		
"C62"	A		"C136"		
"C63"	A	B	"C137"		
"C64"	B	B	"C138"		
"C65"	A	C	"C139"		
"C66"	A	C	"C140"		
"C67"	AA	B	"C141"	AA	B
"C68"	B		"C142"	A	B
"C69"	A	B	"C143"	A	
"C70"	A	B	"C144"	AA	B
"C71"	A	B	"D1"	C	
"C72"	AA	B	"D2"	B	
"C73"	A	C	"D3"		
"C74"	A	C			
"E1"	AA		"E11"	B	
"E2"	AA		"E12"		
"E3"	AA		"E13"	AA	
"E4"	A		"E14"	A	

ES 2 674 451 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
"E5"	A		"E15"		
"E6"	A		"E16"	AA	
"E7"	AA		"E17"	A	
"E8"	AA		"E18"	AA	
"E9"	AA		"E19"	A	
"E10"	A		"E20"	AA	
"E21"	AA		"E31"	AA	
"E22"	B		"E32"	AA	
"E23"	A		"E33"	A	
"E24"	C		"E34"	A	
"E25"			"E35"	AA	
"E26"	AA		"E36"	A	
"E27"	AA		"E37"	A	
"E28"	AA		"E38"	A	
"E29"	C		"E39"	AA	
"E30"	C		"E40"	AA	
"E41"	AA		"E51"		
"E42"	AA		"E52"	A	
"E43"	AA		"E53"	AA	
"E44"	AA		"E54"	AA	
"E45"	AA		"E55"	AA	
"E46"	AA		"E56"	AA	
"E47"	AA		"E57"	AA	
"E48"	AA		"E58"	A	
"E49"	AA		"E59"	AA	

ES 2 674 451 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
"E50"			"E60"	B	
"E61"	C		"E71"	A	
"E62"	B		"E72"	AA	
"E63"	AA		"E73"	AA	
"E64"	B		"E74"	AA	
"E65"	A		"E75"	AA	
"E66"	B		"E76"	AA	
"E67"	AA		"E77"	AA	
"E68"	AA		"E78"	A	
"E69"	AA		"E79"	B	
"E70"	AA		"E80"		
"E81"	AA		"E91"	AA	
"E82"	C		"E92"	AA	
"E83"	B		"E93"	B	
"E84"			"E94"		
"E85"	C		"E95"	AA	
"E86"	A		"E96"	B	
"E87"	AA		"E97"	B	
"E88"	AA		"E98"	A	
"E89"	B		"E99"	AA	
"E90"	B		"E100"	B	
"E101"	AA		"E111"	B	
"E102"	AA		"E112"	AA	
"E103"	B		"E113"	AA	
"E104"	C		"E114"	AA	

ES 2 674 451 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
"E105"	AA		"E115"	AA	
"E106"	AA		"E116"	AA	
"E107"			"E117"	C	
"E108"	B		"E118"	C	
"E109"			"E119"	A	
"E110"	B		"E120"	B	
"E121"	B		"E131"	AA	
"E122"	B		"E132"	B	
"E123"	C		"E133"		
"E124"	AA		"E134"	AA	
"E125"	AA		"E135"	AA	
"E126"	AA		"E136"	AA	
"E127"	B		"E137"	AA	
"E128"	AA		"E138"	A	
"E129"	B		"E139"	AA	
"E130"	B		"E140"	AA	
"E141"	A		"E150"	AA	
"E142"	AA		"E151"	B	
"E143"	A		"E152"	C	
"E144"	AA		"E153"	AA	
"E145"	AA		"E154"	AA	
"E146"	B		"E155"	AA	
"E147"					
"E148"	AA				
"E149"	AA				

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
IC : <0.1 µM = AA; 0.1- 0.3 µM = A; 0.3 - 3 µM = B; 3-50 µM = C					

Los siguientes ejemplos se relacionan con medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

- 5 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra bajo condiciones estériles, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con 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 ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, y la solución se prepara hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

20 **Ejemplo E: Tabletas**

Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con 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 se prensa de manera convencional para dar tabletas en tal forma en que cada tableta contenga 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

- 25 Las tabletas se prensan de forma análoga al Ejemplo E y subsecuentemente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg del ingrediente activo.

30 **Ejemplo H: Ampollas**

Una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

- 3,3-dimetil-6-[8-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C81"),
- 5 3,3-dimetil-6-[8-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C91"),
- 3,3-dimetil-6-[8-(2-oxa-6-aza-espiro[3.5]non-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C92"),
- 7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona ("C95"),
- 10 7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,3,7-triaza-espiro[4.4]nonano-2,4-diona ("C108"),
- 2-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,5,7-triaza-espiro[3.4]octano-6,8-diona ("C109"),
- 15 7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,3,7-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona ("C110"),
- 7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,3,7-triaza-espiro[4.4]nonano-2,4-diona ("C118"),
- 7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona ("C127"),
- 20 [8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-amina ("C129"),
- 6-[8-(1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C130"),
- 25 8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona ("C133"),
- (R)-7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona ("C136"),
- (S)-7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona ("C137"),
- 30 6-[8-(6-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C139"),
- 3,3-dimetil-6-[8-(8-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("C140"),

No.	nombre
E7	7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona
E9	[8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-amina
E10	6-[8-(1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona
E13	8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona
E16	(R)-7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona

ES 2 674 451 T3

No.	nombre
E18	(S)-7-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona
E19	3,3-dimetil-6-[8-(6-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
E20	3,3-dimetil-6-[8-(8-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
E27	8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona
E28	8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona
E35	8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona
E45	4,4-dimetil-7-[8-(2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
E46	4,4-dimetil-7-[8-(2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
E47	4,4-dimetil-7-[8-(2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona
E48	(R)-7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona
E49	(S)-7-[2-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-1,3-diona
E51	3,3-dimetil-6-[8-((R)-8-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
E52	3,3-dimetil-6-[8-((S)-8-oxo-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
E53	8-[2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona
E54	8-[2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona
E55	8-[2-(4,4-dimetil-croman-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona
E58	3,3-dimetil-6-[8-(4-metil-2-oxa-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-en-9-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
E61	8-[2-(5-metoxi-3aH-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona

No.	nombre
E63	8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-3-ona
E71	8-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona
E77	8-[2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-3-ona
E86	(S)-7-[2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonan-3-ona
E87	6-[8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona
E101	(R)-7-[2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonan-3-ona
E105	6-[(S)-8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona
E106	6-[(R)-8-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona
E112	3,3-dimetil-6-[8-(2-oxo-1-oxa-3,7-diaza-espiro[4.4]non-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
E120	2-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-6-oxa-2,9-diaza-espiro[4.5]decan-8-ona
E130	6-[8-(5-Cloro-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona
E141	2-[2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona
E153	3,3-dimetil-6-[8-((S)-8-trifluorometil-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

- 5 2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso en el tratamiento y/o prevención de condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y condiciones metabólicas, comprendiendo los métodos la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 15 4. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el tratamiento y/o prevención del cáncer, donde el cáncer que se va a tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y del sistema inmune.

5. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el tumor sólido se origina en el grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluidos el condrosarcoma y sarcoma de Ewing, células germinales, incluidos los tumores del tejido embrionario, y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.
- 5
6. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 3 para el uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögrens y rechazo de órgano de trasplante.
- 10
7. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 3 para el uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencias frontotemporales, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.
- 15
8. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 3 para el uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de leishmania, micobacterias, incluyendo *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, leishmania, plasmodium, virus de inmunodeficiencia humana, virus Epstein Barr, virus Herpes simplex, virus de la hepatitis C.
- 20
9. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un ingrediente adicional activo para medicamentos.
10. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y
- 25
- (b) una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos.