

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0711809-0 A2**

(22) Data de Depósito: 30/04/2007
(43) Data da Publicação: 06/12/2011
(RPI 2135)



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

(54) **Título:** DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRAZINA ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-CÂNCER

(30) **Prioridade Unionista:** 11/05/2006 US 60/799.966,
06/03/2007 US 60/893,231, 06/03/2007 US 60/893,231, 11/05/2006
US 60/799.966

(73) **Titular(es):** Pfizer Products INC

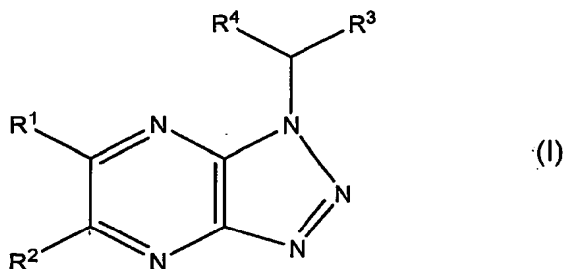
(72) **Inventor(es):** Hengmiao Chen, Hong Shen, Jacqui Elizabeth Hoffman, Jingrong Jean Cui, Lei Jia, Mary Catherine Johson, Mason Alan Pairish, Michelle Bich Tran-Dube, Mitchell David Nambu, Phuong Thi Quy Le, Robert Steven Kania

(74) **Procurador(es):** Nellie Anne Daniel -Shores

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2007001142 de 30/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/132308de
22/11/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRAZINA ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-CÂNCER. A invenção diz respeito a compostos da fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos aqui. A invenção também diz respeito a composições farmacêuticas contendo os compostos da fórmula 1 e a métodos de tratar distúrbios hiperproliferativos em um mamífero administrando-se os compostos da fórmula I.





PI0711809-0

"DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRAZINA ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-CÂNCER"

Este pedido reivindica o privilégio do Pedido Provisório U. S. Nº 60/799.966 depositado em 11 de Maio de 2006, e Pedido Provisório U. S. Nº 60/893.231 depositado em 6 de Março de 2007, os conteúdos dos quais são por meio deste incorporados por referência em suas totalidades.

Introdução

Esta invenção diz respeito a novos derivados de triazolopirazina que são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas, tais como cânceres, em mamíferos. Esta invenção também diz respeito a um método de usar tais compostos no tratamento de doenças hiperproliferativas em mamíferos, especialmente seres humanos, e a composições farmacêuticas contendo tais compostos.

Fundamentos da Invenção

O receptor tirosina cinase (RTK) para o receptor (c-Met ou HGFR) do fator de crescimento do hepatócito (HGF) foi mostrado em muitos cânceres humanos estar envolvido em oncogênese, progressão tumoral com motilidade e invasão celular realçadas, assim como metástase (ver, por exemplo, Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). *Cancer Metastasis Rev*, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R. (2002b). *Cytokine Growth Factor Rev*, 13, 41-59). c-Met (HGFR) pode ser ativado através de superexpressão ou mutações em vários cânceres humanos incluindo câncer pulmonar de célula pequena (SCLC) (Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). *Cancer Res*, 63, 6272-6281).

c-Met é um receptor tirosina cinase que é codificado pelo proto-oncogene Met e transfere os efeitos biológicos do fator de crescimento do hepatócito (HGF), que também é referido como fator de dispersão (SF). Jiang *et al.*, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29: 209-248 (1999). c-Met e HGF são expressados em numerosos tecidos, embora sua expressão normalmente seja predominantemente limitada às células de origem epitelial e mesenquimal, respectivamente. c-Met e HGF são necessários para o desenvolvimento normal do mamífero e mostraram-se importantes na migração celular, proliferação e sobrevivência celular, diferenciação morfogênica, e organização de estruturas tubulares tridimensionais (por exemplo, células tubulares renais, formação da glândula, etc.). Além de seus efeitos nas células epiteliais, HGF/SF foi relatado ser um fator angiogênico, e c-Met sinalizando em células endoteliais pode induzir muitas das respostas celulares necessárias para a angiogênese (proliferação, motilidade, invasão).

O receptor c-Met mostrou-se expressado em vários cânceres humanos. c-Met e seu ligante, HGF, também mostraram-se co-expressados em níveis elevados em uma variedade de cânceres humanos (particularmente sarcomas). Entretanto, pela razão do receptor e o ligante serem usualmente expressados por diferentes tipos de célula, a sinalização

de c-Met é o mais comumente regulada por interações tumor-estroma (tumor-hospedeiro). Além disso, a ampliação, mutação, e rearranjo genético de c-Met foram observados em um subconjunto de cânceres humanos. Famílias com mutações na linhagem germinativa que ativam c-Met cinase são propensas a múltiplos tumores renais assim como tumores em outros tecidos. Estudos numerosos correlacionaram a expressão de c-Met e/ou HGF/SF com o estado da progressão da doença de diferentes tipos de câncer (incluindo cânceres de pulmão, cólon, mama, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, rim, ovários, estômago, pele, e osso). Além disso, a superexpressão de c-Met ou HGF foi mostrada correlacionar-se com prognóstico deficiente e efeito da doença em vários cânceres humanos principais incluindo pulmão, fígado, gástrico, e mama. c-Met também foi diretamente implicado em cânceres sem um regime de tratamento bem sucedido tais como câncer pancreático, glioma, e carcinoma hepatocelular.

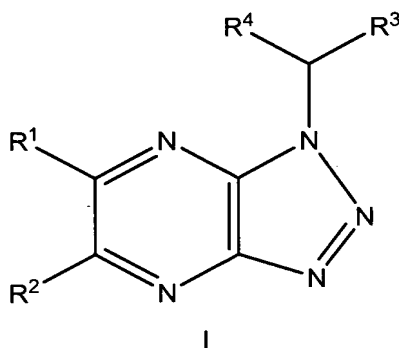
Uma família de novos compostos foi descoberta, a qual exibe capacidade de modular c-Met e tem um efeito de melhora contra distúrbios relacionados à atividade de c-Met anormal. c-Met é um alvo atrativo a partir de uma perspectiva clínica porque: 1) c-Met foi implicado no crescimento e metástases da maioria dos tipos de câncer; 2) o crescimento no sítio secundário parece ser a etapa que limita a taxa na metástase; e 3) pelo tempo de diagnóstico R, é provável que a doença já tenha se desenvolvido.

Estas observações sugerem que inibidores de c-Met cinase seriam um tratamento eficaz para tumores primários que são induzidos por c-Met, porém mais importante, preveniria micrometástases disseminadas a partir do crescimento em metástases ameaçadoras de vida. Portanto, a utilidade de um inibidor de c-Met estende-se a conjuntos de terapia preventiva e adjuvante. Além disso, certos cânceres (por exemplo, carcinoma de célula renal papilar, alguns cânceres gástricos e pulmonares) podem ser tratados, os quais acredita-se serem induzidos por mutação/alteração genética de c-Met e dependentes de c-Met para crescimento e sobrevivência. Espera-se que estes cânceres sejam sensíveis ao tratamento. Além disso, vários cânceres humanos são a indicação de alvo primário para antagonistas de c-Met. Estes cânceres incluem cânceres principais tais como câncer de mama, pulmão, cólon-retal, próstata; assim como pancreático, glioma, câncer de fígado, câncer gástrico, cânceres de cabeça e pescoço, melanoma, câncer renal, leucemias, mieloma, e sarcomas. c-Met foi diretamente implicado em cânceres tais como câncer pancreático, glioma, e carcinoma hepatocelular.

Conseqüentemente, inibidores de c-Met (HGFR) e métodos de usar tais inibidores para o tratamento de crescimento celular anormal, tal como câncer representam uma necessidade médica não satisfeita substancial no tratamento destes e possivelmente outros cânceres.

Sumário da invenção

Em uma forma de realização, a presente invenção diz respeito a um composto da fórmula I:

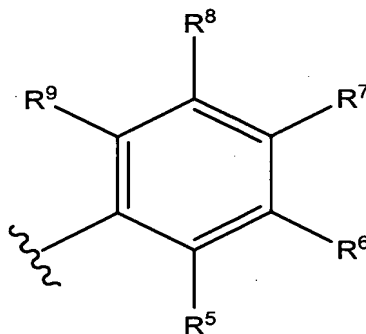


em que:

R^1 e R^2 são independentemente selecionados de hidrogênio, Br, Cl, F, -
 5 $O(CH_2)_nCH_3$, $-NR^{10}C(O)OR^{12}$, $-(CR^{12}R^{13})_nNR^{10}R^{11}$, $-O(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$,
 $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$,
 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-N(CH_2)_n$ (cicloalquila C_3-C_8), $-CN$, $-NO_2$,
 alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8
 10 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobicíclico de 8 a 10 membros, heteroarila
 de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 em que alquila C_1-C_6 ,
 cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heterobicíclico de 8 a 10 membros,
 heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 são opcional-
 mente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl,
 F, $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$,
 15 $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$,
 $S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)OR^{11}$,
 $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1-C_6 , cicloalquila
 C_3-C_8 , $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 7 membros),
 $-(CH_2)_n$ (arila C_6-C_{10}), alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 ;

20

R^3 é uma porção da fórmula:



em que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são independentemente selecionados de hidrogênio, Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 em que alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico C_3-C_8 , heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 ;

com a condição que um de R^7 e R^8 , ou R^8 e R^9 combinem-se para formar um anel selecionado de cicloalquila C_4-C_8 saturado, cicloalquila C_5-C_8 insaturado, heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroarila de 5 a 7 membros e arila C_6-C_{10} , em que o dito anel é opcionalmente substituído por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico C_3-C_8 , heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 ;

R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H, $-(CH_2)_nOR^{12}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{12}$, $-CHR^{12}(CH_2)_nOR^{13}$, $-C(O)OR^{12}$, $-(CH_2)_nCHR^{12}OR^{13}$, $-C(CH_3)_2(CH_2)_nOR^{12}$, $-CH_2CF_2H$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2NR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_nNR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_nCHOR^{12}(CH_2)_nOR^{13}$, $-(CH_2)_n(NR^{12}R^{13})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 7 membros), $-NR^{12}(CH_2)_n$ (heterociclo de 3 a 8 membros), $-(CH_2)_n$ (heterobíclico de 8 a 10 membros), $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6 , em que os ditos heteroarila de 5 a 7 membros, heterociclo de 3 a 8 membros e heterobíclico de 8 a 10 membros são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de $-(CH_2)_nOR^{12}$, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros e alquinila C_2-C_6 ; ou quando R^{10} e R^{11} são ligados ao mesmo átomo, R^{10} e R^{11} opcionalmente combinam-se para formar um anel heteroalíclico de 3 a 8 membros;

R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquila C_1-C_6 , $-C(O)CH_3$, cicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , heteroarila de 5 a 7 membros e alquinila C_2-C_6 , em que o dito heteroarila de 5 a 7 membros é opcionalmente substituído por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 ; ou quando R^{12} e R^{13} são ligados ao mesmo átomo,

R^{12} e R^{13} opcionalmente combinam-se para formar um anel heteroalíclico de 3 a 8 membros;

R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, F, alquila e arila C_1-C_6 ; e cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

A presente invenção considera cada uma das formas de realização seguintes separadamente ou em relação a qualquer outra forma de realização descrita aqui exceto onde uma inconsistência na descrição da presente invenção possa ocorrer. Com base na presente divulgação, a pessoa tendo habilidade comum na técnica facilmente avaliará quais poderiam ser essas inconsistências.

Em uma outra forma de realização, R^1 e R^2 são independentemente selecionados de hidrogênio, Br, $-OR^{10}$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-OCH_2(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, alquila C_1-C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} e alquenila C_2-C_6 , em que alquila C_1-C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} e alquenila C_2-C_6 são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$, $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 7 membros), $-(CH_2)_n$ (arila C_6-C_{10}), alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 .

Em uma outra forma de realização, R^1 e R^2 são independentemente selecionados de $-OR^{10}$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-NR^{10}C(O)OR^{12}$, $-(CR^{12}R^{13})_nNR^{10}R^{11}$, $-OCH_2(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, alquila C_1-C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} e alquenila C_2-C_6 , em que alquila C_1-C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} e alquenila C_2-C_6 são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$, $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$,

$-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, oxo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heteroalíclico de 3 a 8 membros})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heteroarila de 5 a 7 membros})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{arila } \text{C}_6\text{-C}_{10})$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_6$, e alquinila $\text{C}_2\text{-C}_6$.

Em uma outra forma de realização, R^1 é selecionado de Br , $-\text{OR}^{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ e alquenila $\text{C}_2\text{-C}_6$, em que alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ e alquenila $\text{C}_2\text{-C}_6$ são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br , Cl , F , $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heteroalíclico de 3 a 8 membros})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, oxo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heteroalíclico de 3 a 8 membros})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heteroarila de 5 a 7 membros})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{arila } \text{C}_6\text{-C}_{10})$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_6$, e alquinila $\text{C}_2\text{-C}_6$.

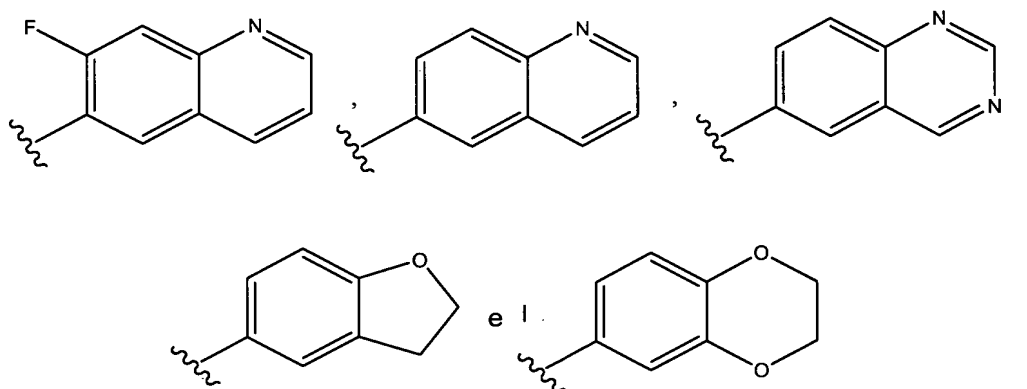
Em uma outra forma de realização, R^1 é um heteroarila de 5 a 7 membros opcionalmente substituído por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br , Cl , F , $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^{10})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heteroalíclico de 3 a 8 membros})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, oxo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heteroalíclico de 3 a 8 membros})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heteroarila de 5 a 7 membros})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{arila } \text{C}_6\text{-C}_{10})$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_6$, e alquinila $\text{C}_2\text{-C}_6$.

Em uma outra forma de realização, R^7 e R^8 combinam-se para formar um anel selecionado de cicloalquila $\text{C}_4\text{-C}_8$ saturado, cicloalquila $\text{C}_5\text{-C}_8$ insaturado, heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroarila de 5 a 7 membros e arila $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, em que o dito anel é opcionalmente substituído por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br , Cl , F , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, oxo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$, heteroalíclico $\text{C}_3\text{-C}_8$, heteroarila de 5 a 7 membros, arila $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_6$, e alquinila $\text{C}_2\text{-C}_6$.

Em uma forma de realização adicional, R^9 é H . Em uma forma de realização adicional, pelo menos um de R^1 e R^2 não é hidrogênio. Em uma outra forma de realização, R^2 é

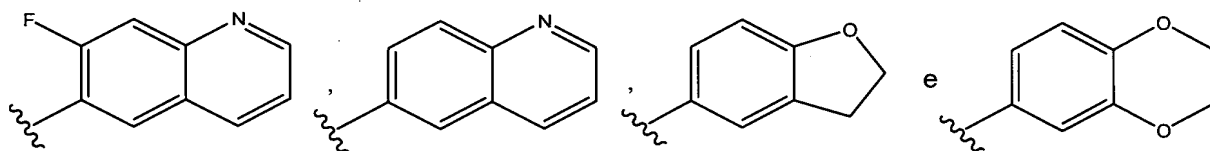
H. Em uma outra forma de realização, R^4 é H. Em uma outra forma de realização, R^4 é alquila C_1-C_6 . Em uma outra forma de realização, R^4 é metila. Em uma outra forma de realização, R^5 e R^6 são H.

Em uma outra forma de realização, R^3 é selecionado de

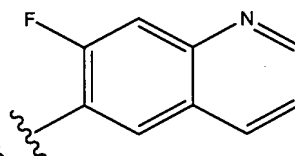


5

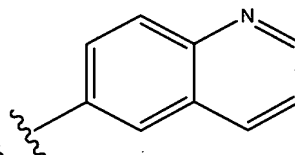
Em uma outra forma de realização, R^3 é selecionado de



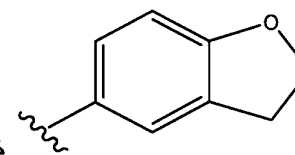
Em uma outra forma de realização, R^3 é



Em uma outra forma de realização, R^3 é



Em uma outra forma de realização, R^3 é



10 Em uma outra forma de realização, a presente invenção diz respeito a um composto selecionado de 6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida, N-(2-aminoetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-

il)benzamida, N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida, 6-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida, 6-((6-(3-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, 6-((6-(4-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, 6-((6-(1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, (R)-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina, (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanol, (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanamina, 6-[6-(1-etóxi-vinil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina, 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol, 6-[6-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina, e 6-[6-(2H-Pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção diz respeito a um composto selecionado de ácido [4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-acético, 6-[(S)-1-(6-Bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolina, 6-[(R)-1-(6-Bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolina, 6-{1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]-etil}-quinolina, 6-{(S)-1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]-etil}-quinolina, 6-{(R)-1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]-etil}-quinolina, 2-[4-[3-(1-Quinolin-6-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirazol-1-il]-etanol, 2-[4-[3-((S)-1-Quinolin-6-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirazol-1-il]-etanol, 2-[4-[3-((R)-1-Quinolin-6-il-etil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirazol-1-il]-etanol, 2-[4-(3-Quinazolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol, e 6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinazolina.

Em uma forma de realização adicional, a presente invenção diz respeito a um composto selecionado de qualquer um dos 10 compostos exemplificados nas Tabelas 3, 4 e 5.

Em uma forma de realização adicional, a presente invenção diz respeito a qualquer composto exemplificado nas Tabelas 3, 4 e 5.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece uma forma cristalina da base livre de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. Em uma forma de realização particular, a forma cristalina da base livre de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol é anidro. Em uma outra forma de realização, a forma cristalina da base livre de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol é um hidrato.

Em um aspecto adicional a forma cristalina é uma forma polimorfa 1 da base livre de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. Em um

aspecto adicional, a forma cristalina de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo um pico no ângulo de difração (2θ) de $5,8 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional, a forma cristalina de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $5,8 \pm 0,1$ e $15,5 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional, a forma cristalina de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, e $16,2 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional, a forma cristalina de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, e $16,2 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional a forma cristalina de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $11,6 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, e $16,2 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional a forma cristalina de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $11,6 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $16,2 \pm 0,1$, e $23,4 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional a forma cristalina de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $5,8 \pm 0,1$, $11,6 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $16,2 \pm 0,1$, $23,4 \pm 0,1$, e $27,6 \pm 0,1$.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece uma forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. Em uma forma de realização particular, a forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol é anidro. Em uma outra forma de realização, a forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol é um hidrato.

Em um aspecto adicional a forma cristalina é uma forma polimorfa 1 do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol. Em um aspecto adicional, a forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo um pico no ângulo de difração (2θ) de $18,3 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional, a forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $18,3 \pm 0,1$ e $19,3 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional, a forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de

pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$ e $19,3 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional, a forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$ e $19,3 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional a forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$ e $23,1 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional a forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$, $23,1 \pm 0,1$, e $24,9 \pm 0,1$. Em um aspecto adicional a forma cristalina do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol tem um padrão de difração de raio X de pó compreendendo picos nos ângulos de difração (2θ) de $12,3 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $17,7 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$, $23,1 \pm 0,1$, e $24,9 \pm 0,1$.

Em um aspecto adicional, a invenção diz respeito à composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em um aspecto adicional, a invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para a fabricação de um medicamento para tratar um distúrbio relacionado a c-Met em um mamífero.

Em um aspecto adicional, a invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para a fabricação de medicamento para o tratamento de câncer em um mamífero.

Em um aspecto adicional, a invenção diz respeito ao uso, em que o câncer é selecionado de câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer pancreático, glioma, câncer de fígado, câncer gástrico, câncer de cabeça, câncer de pescoço, melanoma, câncer renal, leucemia, mieloma, e sarcoma.

Em um aspecto adicional, a invenção diz respeito a um método de tratar um mamífero tendo um distúrbio relacionado a c-Met, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou com um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em um aspecto adicional, a invenção diz respeito a um método de tratar um mamífero tendo câncer, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou com um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em um aspecto adicional, a invenção diz respeito a um método de tratar câncer

onde o câncer é selecionado de câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer pancreático, glioma, câncer de fígado, câncer gástrico, câncer de cabeça, câncer de pescoço, melanoma, câncer renal, leucemia, mieloma, e sarcoma. Em uma forma de realização adicional o mamífero é um ser humano. Em uma forma de realização adicional o mamífero é um canino.

Definições

“Sal farmacêuticamente aceitável” refere-se àqueles sais, que retêm a efetividade biológica e propriedades do composto precursor. Tais sais incluem:

sal de adição de ácido que é obtido por reação da base livre do composto precursor com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, e ácido perclorídrico e semelhantes, ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico (D) ou (L), ácido maléico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido benzenossulfônico (besilato), ácido benzóico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido isetiônico, ácido láctico, ácido maléico, ácido málico, ácido mandélico, ácido mícico, ácido pamóico, ácido pantotênico, ácido succínico, ácido tartárico, ou ácido malônico e semelhantes, preferivelmente ácido clorídrico ou ácido (L)-málico; ou

sais formados quando um próton ácido presente no composto precursor é substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon alcalino terroso, ou um íon alumínio; ou coordenados com uma base orgânica tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, e semelhantes.

“Excipiente farmacêuticamente aceitável” ou “excipiente” refere-se a uma substância inerte adicionada a uma composição farmacêutica para facilitar ainda a administração de um composto. Exemplos, sem limitação, de excipientes incluem carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares e tipos de amido, derivados de celulose, gelatina, óleos vegetais, polietilenoglicóis, diluentes, agentes granuladores, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, e semelhantes.

Uma “composição farmacêutica” refere-se a uma mistura de um ou mais compostos descritos aqui, ou sais fisiologicamente aceitáveis destes, com outros componentes químicos, tais como carregadores e excipientes fisiologicamente aceitáveis. O propósito de uma composição farmacêutica é facilitar a administração de um composto a um organismo.

Como usado aqui, um “carregador fisiologicamente aceitável” refere-se a um carregador ou diluente que não causa irritação significativa a um organismo e não anula a atividade biológica e propriedades do composto administrado.

O termo “método” refere-se a maneiras, meios, técnicas e procedimentos para realizar uma tarefa fornecida incluindo, mas não limitada a, aquelas maneiras, meios, técnicas

e procedimentos conhecidos, ou prontamente desenvolvidos a partir de maneiras, meios, técnicas e procedimentos conhecidos por profissionais das ciências químicas, farmacêuticas, biológicas, bioquímicas e médicas.

5 Como usado aqui, o termo “modulação” ou “modulando” refere-se à alteração da atividade catalítica de c-Met. Em particular, modulando refere-se à ativação da atividade catalítica de c-Met, preferivelmente a ativação ou inibição da atividade catalítica de c-Met, dependendo da concentração do composto ou sal a que c-Met é exposto ou, mais preferivelmente, da inibição da atividade catalítica de c-Met.

10 O termo “contatando” como usado aqui refere-se à condução de um composto desta invenção e c-Met juntos em uma tal maneira que o composto possa atacar a atividade catalítica de c-Met, diretamente, isto é, interagindo-se com c-Met por si próprio, ou indiretamente, isto é, interagindo-se com uma outra molécula em que a atividade catalítica de c-Met é dependente. Tal “contato” pode ser realizado *in vitro*, isto é, em um tubo de ensaio, uma placa de Petri ou semelhantes. Em um tubo de ensaio, o contato pode envolver apenas um
15 composto e c-Met ou ele pode envolver um conjunto de células. Células também podem ser mantidas ou cultivadas em placas de cultura celular e contatadas com um composto neste ambiente. Neste contexto, a capacidade de um composto particular atacar um distúrbio relacionado a c-Met, isto é, a IC_{50} do composto, definida abaixo, pode ser determinada antes
20 do. Para células fora do organismo, múltiplos métodos existem, e são bem conhecidos àqueles habilitados na técnica, para levar c-Met em contato com os compostos incluindo, mas não limitados a, microinjeção celular direta e numerosas técnicas de transporte transmembranar.

25 “*In vitro*” refere-se a procedimentos realizados em um ambiente artificial tais como, por exemplo, sem limitação, em um tubo de ensaio ou meio de cultura. O técnico habilitado entenderá que, por exemplo, c-Met isolado pode ser contatado com um modulador em um ambiente *in vitro*. Alternativamente, uma célula isolada pode ser contatada com um modulador em um ambiente *in vitro*.

30 Como usado aqui, “*in vivo*” refere-se a procedimentos realizados dentro de um organismo vivo tais como, sem limitação, um camundongo, rato, coelho, ungulado, bovino, eqüino, suíno, canino, felino, primata, ou ser humano.

35 Como usado aqui, “distúrbio relacionado a c-Met,” refere-se a uma condição caracterizada por ser inapropriada, isto é, subatividade ou, mais comumente, superatividade da atividade catalítica de c-Met. Um “distúrbio relacionado a c-Met” também refere-se a uma condição onde pode ocorrer uma mutação no gene que produz c-Met, que, por sua vez, produz um c-Met que tem uma atividade catalítica de c-Met aumentada ou diminuída.

A atividade catalítica inapropriada pode surgir como o resultado de: (1) expressão

de c-Met em células que normalmente não expressam c-Met, (2) expressão de c-Met aumentada levando à proliferação, diferenciação e/ou crescimento celular não desejados, ou, (3) expressão de c-Met diminuída levando a reduções não desejadas na proliferação, diferenciação e/ou crescimento celular. A superatividade de um c-Met refere-se à ampliação do gene que codifica um c-Met ou produção de um nível da atividade de c-Met que pode correlacionar-se com um distúrbio de proliferação, diferenciação e/ou crescimento celular (isto é, conforme o nível do c-Met aumenta, a severidade de um ou mais dos sintomas do distúrbio celular aumenta). A subatividade é, certamente, o inverso, em que a severidade de um ou mais sintomas de um distúrbio celular aumenta conforme o nível da atividade de c-Met diminui.

Como usado aqui, os termos “tratar”, “tratando” e “tratamento” referem-se a um método de aliviar ou anular um distúrbio celular mediado por c-Met e/ou seus sintomas resultantes. Com respeito particularmente ao câncer, estes termos simplesmente significam que a expectativa de vida de um indivíduo afetado com um câncer será aumentada ou que um ou mais dos sintomas da doença será reduzido.

O termo “organismo” refere-se a qualquer entidade viva compreendida de pelo menos uma célula. Um organismo vivo pode ser tão simples como, por exemplo, uma célula eucariótica única ou tão complexo como um mamífero. Em um aspecto preferido, o organismo é um mamífero. Em um aspecto particularmente preferido, o mamífero é um ser humano.

O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” como usado aqui refere-se àquela quantidade do composto sendo administrada que de certa forma atenuará um ou mais dos sintomas do distúrbio sendo tratado. Em referência ao tratamento de câncer, uma quantidade terapeuticamente eficaz refere-se àquela quantidade que tem o efeito de (1) reduzir o tamanho do tumor, (2) inibir (isto é, reduzir de certa forma, preferivelmente interromper) metástase de tumor, (3) inibir de certa forma (isto é, reduzir de certa forma, preferivelmente interromper) o crescimento do tumor, e/ou, (4) atenuar de certa forma (ou, preferivelmente, eliminar) um ou mais sintomas associados com o câncer.

Por “monitoramento” é significado observar ou detectar o efeito de contatar um composto com uma célula expressando um c-Met. O efeito observado ou detectado pode ser uma mudança no fenótipo celular, na atividade catalítica de c-Met ou uma mudança na interação de c-Met com um par de ligação natural. Técnicas para observar ou detectar tais efeitos são bem conhecidas no ramo. Por exemplo, a atividade catalítica de c-Met pode ser observada determinando-se a taxa ou quantidade de fosforilação de uma molécula alvo.

“Fenótipo celular” refere-se à aparência externa de uma célula ou tecido ou a função biológica da célula ou tecido. Exemplos, sem limitação, de um fenótipo celular são tamanho da célula, crescimento celular, proliferação celular, diferenciação celular, sobrevi-

vência celular, apoptose, e absorção e uso de nutriente. Tais características fenotípicas são mensuráveis por técnicas bem conhecidas no ramo.

Um “par de ligação natural” refere-se a um polipeptídeo que liga-se a um c-Met em uma célula. Pares de ligação natural podem desempenhar um papel na propagação de um sinal em um processo de transdução de sinal mediado por c-Met. Uma mudança na interação do par de ligação natural com c-Met pode manifestar-se como uma concentração aumentada ou diminuída do complexo c-Met/par de ligação natural e, como um resultado, em uma mudança observável na capacidade de c-Met mediar a transdução de sinal.

Como usado aqui, “administrar” ou “administração” refere-se à liberação de um composto ou sal da presente invenção ou de uma composição farmacêutica contendo um composto ou sal desta invenção a um organismo para o propósito de prevenção ou tratamento de um distúrbio relacionado a c-Met.

Os termos “crescimento celular anormal” e “distúrbio hiperproliferativo” são usados permutavelmente neste pedido.

“Crescimento celular anormal”, como usado aqui, refere-se ao crescimento da célula que é independente de mecanismos reguladores normais (por exemplo, perda da inibição de contato), incluindo o crescimento anormal de células normais e o crescimento de células anormais. Isto inclui, mas não é limitado ao crescimento anormal de: (1) células tumorais (tumores), tanto benignas quanto malignas, expressando um oncogene Ras ativado; (2) células tumorais, tanto benignas quanto malignas, em que a proteína Ras é ativada como um resultado de mutação oncogênica em um outro gene; (3) células benignas e malignas de outras doenças proliferativas em que a ativação de Ras anormal ocorre. Exemplos de tais doenças proliferativas benignas são psoríase, hipertrofia prostática benigna, papilomavírus humano (HPV), e restenose. “Crescimento celular anormal” também refere-se e inclui o crescimento anormal de células, tanto benignas quanto malignas, resultantes a partir da atividade da enzima farnesil proteína transferase.

“Alquila” refere-se a um hidrocarboneto alifático saturado incluindo cadeia reta ou cadeia ramificada. Preferivelmente, o grupo alquila tem 1 a 20 átomos de carbono (quando uma faixa numérica; por exemplo, “1 a 20”, é estabelecida aqui, isto significa que o grupo, neste caso o grupo alquila, pode conter 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc, até e incluindo 20 átomos de carbono). Mais preferivelmente, ele é um alquila de tamanho médio tendo 1 a 10 átomos de carbono. O mais preferivelmente, ele é um alquila inferior tendo 1 a 6 átomos de carbono. O grupo alquila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, cada grupo substituinte é preferivelmente um ou mais individualmente selecionado de halogênio, -hidróxi, -COR’, -COOR’, -OCOR’, -CONRR’, -RNCOR’, -NRR’, -CN, -NO₂, -CF₃, -SR’, -SOR’, -SO₂R’, -SO₂OR’, -SO₂NRR’, tiocarbonila, -RNSO₂R’, perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila,

amônio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heteroalíclico, heteroarila e arila. R e R' podem ser independentemente H, alquila, ou arila, em que alquila ou arila podem ser ainda substituídos com halogênio, $(CH_2)_nN(R'')$, $(CH_2)_nCO_2R''$, $(CH_2)_nOR''$, $(CH_2)_nOC(O)R''$, alcóxicarbonila, ariloxicarbonila, aminocarbonila, um anel heteroalíclico, arila, alcóxi, $-OCF_3$, arilóxi, $C(O)NH_2$ ou heteroarila. R'' pode ser H, alquila ou arila. n é 0 a 3.

"Alquenila" refere-se a um hidrocarboneto alifático tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, incluindo cadeia reta, cadeia ramificada ou grupos cíclicos tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Preferivelmente, o grupo alquenila tem 2 a 20 átomos de carbono (quando uma faixa numérica; por exemplo, "2 a 20", é estabelecida aqui, isto significa que o grupo, neste caso o grupo alquenila, pode conter 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc, até e incluindo 20 átomos de carbono). Mais preferivelmente, ele é um alquenila de tamanho médio tendo 2 a 10 átomos de carbono. O mais preferivelmente, ele é um alquenila inferior tendo 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos, sem limitação, de grupos alquenila incluem 1-propenila, 1- e 2-butenila, etc. O grupo alquenila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, cada grupo substituinte é preferivelmente um ou mais individualmente selecionado de halogênio, -hidróxi, $-COR'$, $-COOR'$, $-OCOR'$, $-CONRR'$, $-RNCOR'$, $-NRR'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-SR'$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2OR'$, $-SO_2NRR'$, tiocarbonila, $-RNSO_2R'$, perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heteroalíclico, heteroarila e arila. Em que R e R' são definidos aqui.

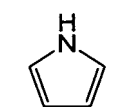
"Alquinila" refere-se a um hidrocarboneto alifático tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, incluindo cadeia reta, cadeia ramificada ou grupos cíclicos tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Preferivelmente, o grupo alquenila tem 2 a 20 átomos de carbono (quando uma faixa numérica; por exemplo, "2 a 20", é estabelecida aqui, isto significa que o grupo, neste caso o grupo alquinila, pode conter 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc, até e incluindo 20 átomos de carbono). Mais preferivelmente, ele é um alquinila de tamanho médio tendo 2 a 10 átomos de carbono. O mais preferivelmente, ele é um alquinila inferior tendo 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos, sem limitação, de grupos alquinila incluem 1-propinila, 1- e 2-butinila, etc. O grupo alquinila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, cada grupo substituinte é preferivelmente um ou mais individualmente selecionado de halogênio, -hidróxi, $-COR'$, $-COOR'$, $-OCOR'$, $-CONRR'$, $-RNCOR'$, $-NRR'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-SR'$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2OR'$, $-SO_2NRR'$, tiocarbonila, $-RNSO_2R'$, perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heteroalíclico, heteroarila e arila. Em que R e R' são definidos aqui.

Um "cicloalquila" ou um grupo "alíclico" refere-se a um grupo inteiramente de carbono monocíclico ou anel fundido (isto é, anéis que compartilham um par adjacente de áto-

mos de carbono) em que mais de um dos anéis não têm um sistema de elétron pi completamente conjugado. Preferivelmente, o grupo cicloalquila tem de 3 a 8 átomos de carbono no(s) anel(s). Exemplos, sem limitação, de grupos cicloalquila são ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, cicloexano, adamantano, cicloexadieno, cicloeptano e, cicloeptatrieno. Um grupo cicloalquila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, cada grupo substituinte é preferivelmente um ou mais individualmente selecionado de halogênio, -hidróxi, -COR', -COOR', -OCOR', -CONRR', -RNCOR', -NRR', -CN, -NO₂, -CF₃, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NRR', tiocarbonila, -RNSO₂R', perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, alquila inferior, alque-
nila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heteroalíciclo, heteroarila e arila. Em que R e R' são definidos aqui.

Um grupo "arila" refere-se a grupos inteiramente de carbono monocíclicos ou policíclicos de anel fundido (isto é, anéis que compartilham pares adjacentes de átomos de carbono) tendo um sistema de elétron pi completamente conjugado. Preferivelmente, o grupo arila tem de 6 a 12 átomos de carbono no(s) anel(s). Exemplos, sem limitação, de grupos arila são fenila, naftalenila e antracenila. O grupo arila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, cada grupo substituído é preferivelmente um ou mais halogênio, hidróxi, alcóxi, arilóxi, -COR', -COOR', -OCOR', -CONRR', -RNCOR', -NRR', -CN, -NO₂, -CF₃, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NRR', tiocarbonila, -RNSO₂R', perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, alquila inferior, alque-
nila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heteroalíciclo, heteroarila e arila selecionado. Em que R e R' são definidos aqui.

Como usado aqui, um grupo "heteroarila" refere-se a um grupo monocíclico tendo no anel um ou mais átomos selecionados do grupo que consiste de nitrogênio, oxigênio e enxofre com a condição que grupos heteroarila contendo arranjos de heteroátomo altamente instáveis, tais como O-O, O-O-O e semelhantes, não são considerados pela presente invenção. Uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá grupos instáveis que não são considerados pela invenção. Além disso, o grupo heteroarila tem um sistema de elétron pi completamente conjugado. Preferivelmente, o grupo heteroarila tem de 5 a 7 átomos no anel. Exemplos de grupos heteroarila monocíclico típicos incluem, mas não são limitados a:



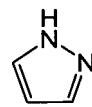
Pirrol
(pirrolila)



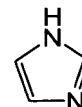
furano
(furanila)



Tiofeno
(tiofenila)



Pirazol
(pirazolila)



imidazol
(imidazolila)



isoxazol
(isoxazolila)



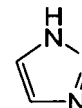
Oxazol
(oxazolila)



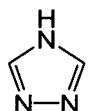
Isotiazol
(isotiazolila)



tiazolila
(tiazolila)



1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolila)



1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolila)



1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolila)



1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolila)



1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolila)



1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolila)



1-thia-2,3-diazol
(1-thia-2,3-diazolila)



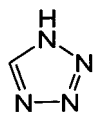
1-thia-2,4-diazol
(1-thia-2,4-diazolila)



1-thia-2,5-diazol
(1-thia-2,5-diazolila)



1-thia-3,4-diazol
(1-thia-3,4-diazolila)



tetrazol
(tetrazolila)



Piridina
(piridinila)



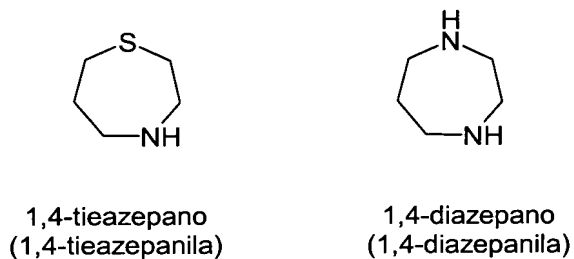
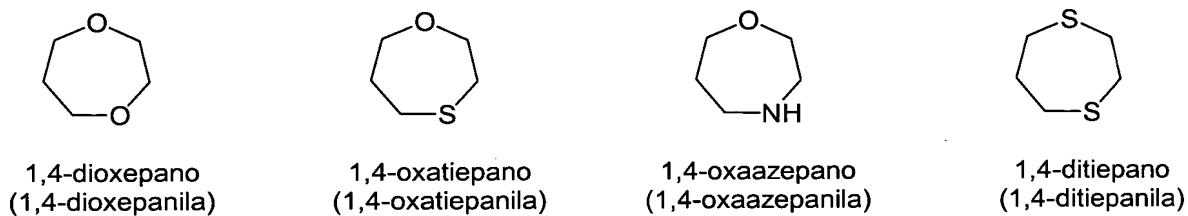
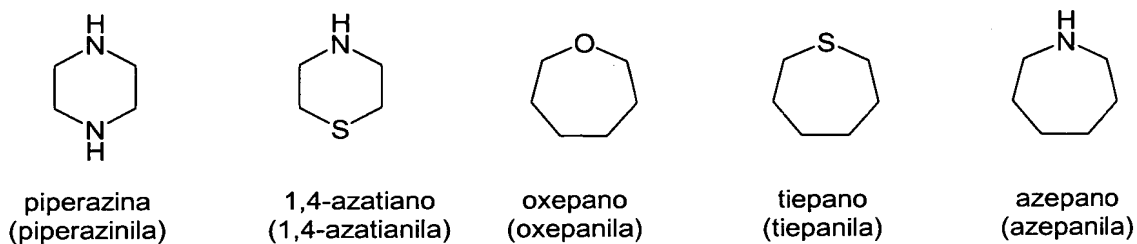
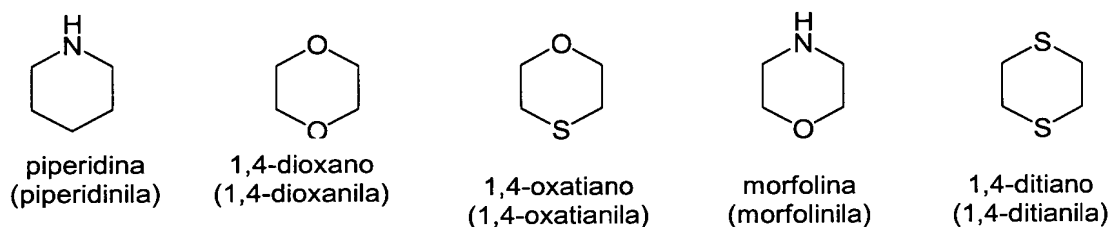
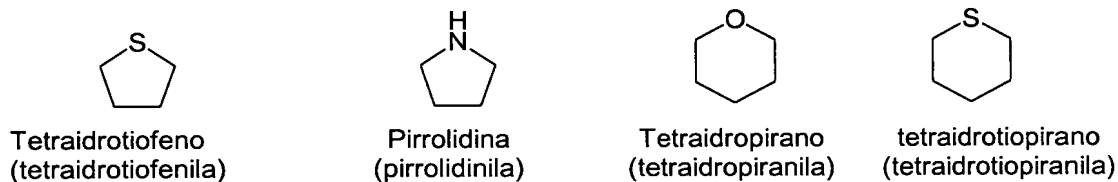
piridazina
(piridazinila)



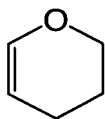
Pirimidina
(pirimidinila)

Quando substituído, cada grupo substituído é preferivelmente um ou mais selecionado de halogênio, hidróxi, -COR', -COOR', -OCOR', -CONRR', -RNCOR', -NRR', -CN, -NO₂, -CF₃, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NRR', tiocarbonila, -RNSO₂R', perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heteroalíciclo, heteroarila e arila. Em que R e R' são definidos aqui.

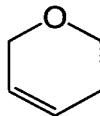
Um grupo "anel heteroalíclico" ou "heteroalíciclo" ou "heterocíclico" ou "heterociclo" refere-se a um grupo monocíclico tendo no anel um ou mais átomos selecionados do grupo que consiste de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os anéis podem ser saturados e também têm uma ou mais ligações duplas (isto é parcialmente insaturados). Entretanto, os anéis podem não ter um sistema de elétron pi completamente conjugado. Preferivelmente, o anel heteroalíclico contém de 3 a 8 átomos no anel. Exemplos de grupos heteroalíclicos saturados adequados incluem, mas não são limitados a:



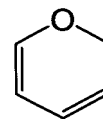
Exemplos de grupos heteroalíclicos parcialmente insaturados adequados incluem, mas não são limitados a:



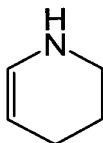
3,4-diidro-2H-pirano
(3,4-diidro-2H-piranila)



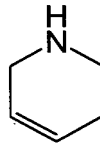
5,6-diidro-2H-pirano
(5,6-diidro-2H-piranila)



2H-pirano
(2H-piranila)



1,2,3,4-tetraidropiridina
(1,2,3,4-tetraidropiridinila)



1,2,5,6-tetraidropiridina
(1,2,5,6-tetraidropiridinila)

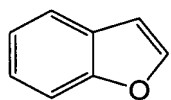
Os grupos antecedentes, como derivados dos compostos listados acima, podem ser C-ligados ou N-ligados onde tal for possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrol pode ser pirrol-1-ila (N-ligado) ou pirrol-3-ila (C-ligado). O anel heteroalíclico pode ser substituído ou não substituído. O anel heteroalíclico pode conter um ou mais grupos oxo.

- 5 Quando substituído, o(s) grupo(s) substituído(s) é preferivelmente um ou mais halogênio, hidróxi, -COR', -COOR', OCOR', -CONRR', -RNCOR', -NRR', -CN, -NO₂, -CZ₃, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NRR', tiocarbonila, -RNSO₂R', perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heteroalíclico, heteroarila e arila selecionado. Em que R e R' são definidos aqui.

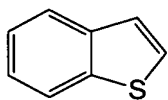
- 15 Um grupo "heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros)" refere-se a um grupo tendo dois grupos heteroalíclicos de 3 a 8 membros covalentemente ligados entre si através de um átomo do anel único de cada um. Os anéis heteroalíclicos de 3 a 8 membros podem ser qualquer anel heteroalíclico como definido acima. Além disso, os anéis heteroalíclicos podem ser substituídos ou não substituídos como definido acima.

- 20 "Heterobicíclico" ou "heterobiciclo" refere-se a um grupo de anel fundido (isto é, anéis que compartilham um par adjacente de átomos) tendo no(s) anel(s) um ou mais átomos selecionados do grupo que consiste de nitrogênio, oxigênio e enxofre e, além disso, tendo um sistema de elétron pi completamente conjugado (isto é, heterobicíclico aromático) ou uma ou mais ligações duplas que não criam um sistema de elétron pi completamente conjugado, com a condição que grupos heterobicíclicos contendo arranjos de heteroátomo altamente instáveis, tais como O-O, O-O-O e semelhantes, não são considerados pela presente invenção. Uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá grupos instáveis que
- 25 não são considerados pela invenção. Preferivelmente, o grupo heterobicíclico contém de 8 a

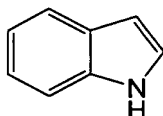
10 átomos no anel. O anel heterobícíclico pode ser substituído ou não substituído. O anel heterobícíclico pode conter um ou mais grupos oxo. Exemplos de grupos heterobícíclicos aromáticos de anel fundido adequados incluem, mas não são limitados a:



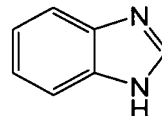
benzofurano
(benzofuranila)



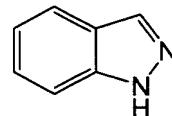
benzotiofeno
(benzotiofenila)



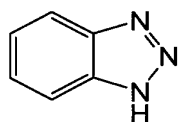
indol
(indolila)



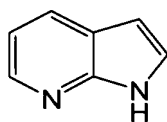
benzimidazol
(benzimidazolila)



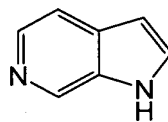
indazol
(indazolila)



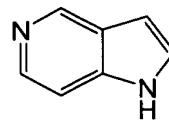
benzotriazol
(benzotriazolila)



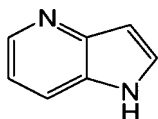
pirrolo[2,3-b]piridina
(pirrolo[2,3-b]piridinila)



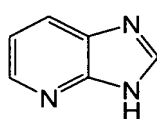
pirrolo[2,3-c]piridina
(pirrolo[2,3-c]piridinila)



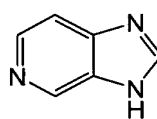
pirrolo[3,2-c]piridina
(pirrolo[3,2-c]piridinila)



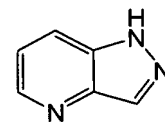
pirrolo[3,2-b]piridina
(pirrolo[3,2-b]piridinila)



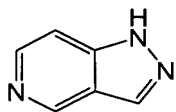
imidazo[4,5-b]piridina
(imidazo[4,5-b]piridinila)



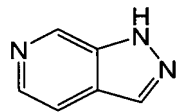
imidazo[4,5-c]piridina
(imidazo[4,5-c]piridinila)



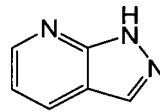
pirazolo[4,3-d]piridina
(pirazolo[4,3-d]piridinila)



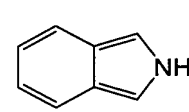
pirazolo[4,3-c]piridina
(pirazolo[4,3-c]piridinila)



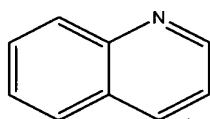
pirazolo[3,4-c]piridina
(pirazolo[3,4-c]piridinila)



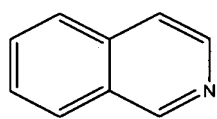
pirazolo[3,4-b]piridina
(pirazolo[3,4-b]piridinila)



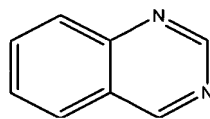
isoindol
(isoindolila)



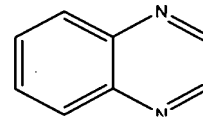
Quinolína
(quinolinila)



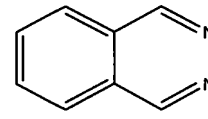
Isoquinolína
(isoquinolinila)



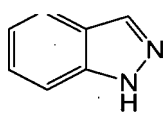
quinazolína
(quinazolinila)



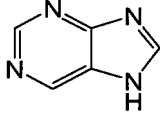
quinoxalína
(quinoxalinila)



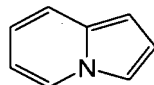
ftalazina
(ftalazinila)



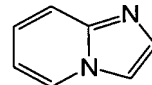
Indazol
(indazolila)



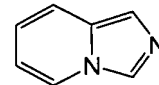
Purina
(purinila)



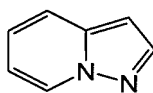
indolizina
(indolizinila)



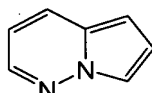
imidazo[1,2-a]piridina
(imidazo[1,2-a]piridinila)



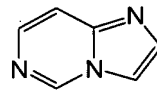
imidazo[1,5-a]piridina
(imidazo[1,5-a]piridinila)



pirazolo[1,5-a]piridina
(pirazolo[1,5-a]piridinila)

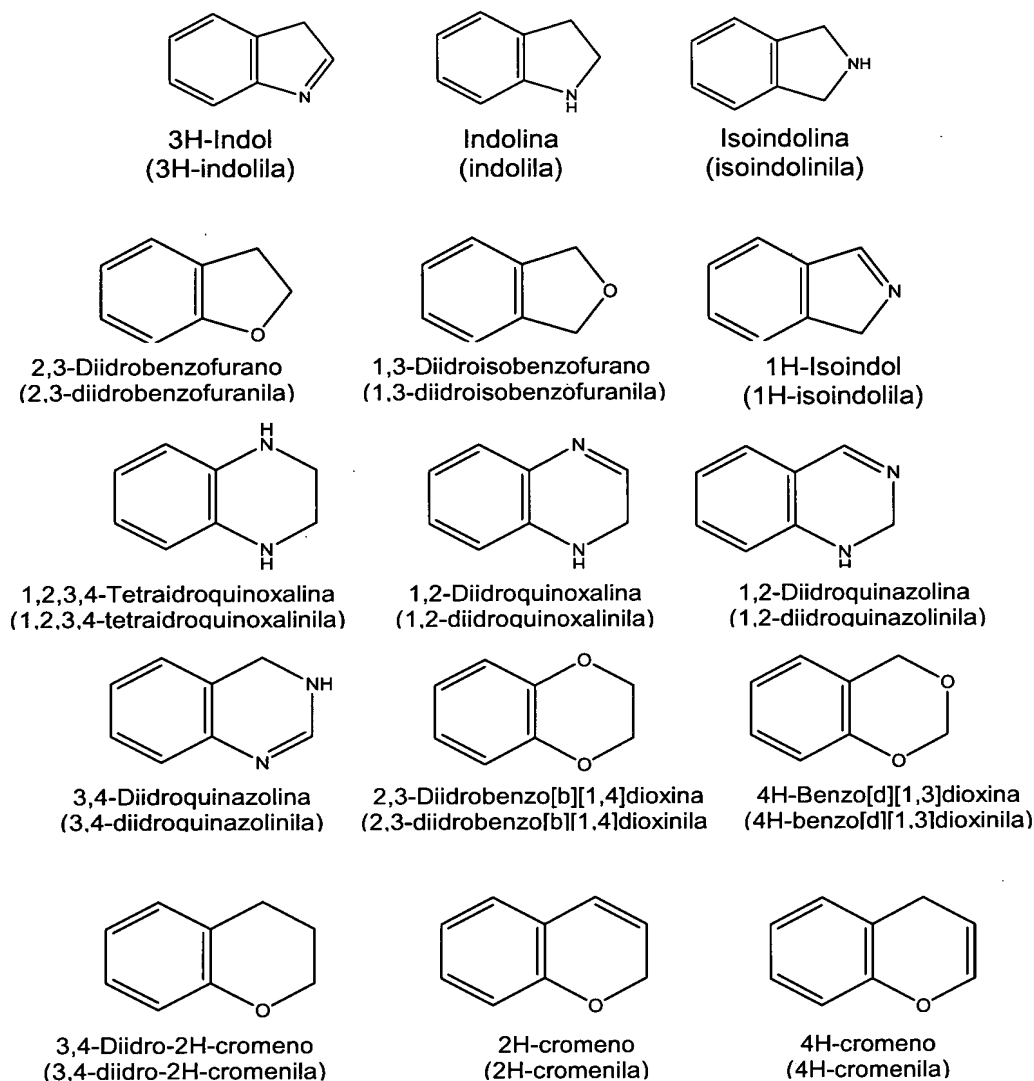


pirrolo[1,2-b]piridazina
(pirrolo[1,2-b]piridazinila)



imidazo[1,2-c]pirimidina
(imidazo[1,2-c]pirimidinila)

Exemplos de grupos heterobíclicos de anel fundido adequados incluem, mas não são limitados a:



Quando substituído(s), o(s) grupo(s) substituído(s) é preferivelmente um ou mais halogênio, hidróxi, -COR', -COOR', OCOR', -CONRR', -RNCOR', -NRR', -CN, -NO₂, -CZ₃, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NRR', tiocarbonila, -RNSO₂R', perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, alquila inferior, alque-
 5 nila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heteroalíciclo, heteroarila e arila selecionado. Em que R e R' são definidos aqui.

Quando usados aqui, os grupos R nos substituintes tendo dois ou mais grupos R
 10 em átomos diferentes, tais como -(CH₂)_n(NR¹²R¹³)C(O)NR¹²R¹³ ou -NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, podem ser os mesmos ou diferentes. Especificamente, no substituinte exemplar -NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, os dois grupos R¹⁰ podem ser os mesmos ou diferentes com respeito um ao outro, do mesmo modo, os dois grupos R¹⁰ podem ser os mesmos ou diferentes com

respeito ao grupo R^{11} . Em, por exemplo, $-(CH_2)_n(NR^{12}R^{13})C(O)NR^{12}R^{13}$, os dois grupos R^{12} podem ser os mesmos ou diferentes com respeito um ao outro, e os dois grupos R^{13} podem ser os mesmos ou diferentes com respeito um ao outro. Do mesmo modo, os dois grupos R^{12} podem ser os mesmos ou diferentes com respeito aos dois grupos R^{13} . Além disso, onde um átomo único é substituído por mais do que um grupo, os grupos neste átomo podem ser os mesmos ou diferentes. Assim, em $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, o R^{10} e R^{11} no mesmo nitrogênio podem ser os mesmos ou diferentes um do outro.

Um grupo “oxo” refere-se a uma porção carbonila tal que o alquila substituído por oxo refere-se a um grupo cetona.

Um grupo “hidróxi” refere-se a um grupo -OH.

Um grupo “alcóxi” refere-se tanto a um grupo -Oalquila quanto um -Ocicloalquila, como definido aqui.

Um “alcoxicarbonila” refere-se a um $-C(O)OR$.

Um “aminocarbonila” refere-se a um $-C(O)NRR'$.

Um “ariloxicarbonila” refere-se a $-C(O)Oarila$.

Um grupo “arilóxi” refere-se tanto a um grupo -Oarila quanto um -Oheteroarila, como definido aqui.

Um grupo “arilalquila” refere-se a -alquilarila, onde o alquila e arila são definidos aqui.

Um grupo “arilsulfonila” refere-se a um $-SO_2arila$.

Um grupo “alquilsulfonila” refere-se a um $-SO_2alquila$.

Um grupo “heteroariloxila” refere-se a um grupo heteroarila com heteroarila como definido aqui.

Um grupo “heteroalíciclóxi” refere-se a um grupo heteroalíclico-O com heteroalíclico como definido aqui.

Um grupo “carbonila” refere-se a um $-C(=O)R$.

Um grupo “aldeído” refere-se a um grupo carbonila onde R é hidrogênio.

Um grupo “tiocarbonila” refere-se a um grupo $-C(=S)-R$.

Um grupo “trihalometanocarbonila” refere-se a um grupo $Z_3CC(O)$, onde Z é halogênio.

Um grupo “C-carboxila” refere-se a um grupo $-C(O)OR$.

Um grupo “O-carboxila” refere-se a um grupo $RC(O)O$.

Um grupo “ácido carboxílico” refere-se a um grupo C-carboxila em que R é hidrogênio.

Um grupo “halo” ou “halogênio” refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

Um grupo “trihalometila” refere-se a um grupo $-CZ_3$.

Um grupo “trihalometanossulfonila” refere-se a um grupo $Z_3CS(O)_2$.

- Um grupo “trihalometanossulfonamido” refere-se a um grupo $Z_3CS(O)_2NR-$.
- Um grupo “sulfinila” refere-se a um grupo $-S(O)R$.
- Um grupo “sulfonila” refere-se a um grupo $-S(O)_2R$.
- Um grupo “S-sulfonamido” refere-se a um grupo $-S(O)_2NR-$.
- 5 Um grupo “N-Sulfonamido” refere-se a um grupo $-NR-S(O)_2R$.
- Um grupo “O-carbamila” refere-se a um grupo $-OC(O)NRR'$.
- Um grupo “N-carbamila” refere-se a um grupo $ROC(O)NR-$.
- Um grupo “O-tiocarbamila” refere-se a um grupo $-OC(S)NRR'$.
- Um grupo “N-tiocarbamila” refere-se a um grupo $ROC(S)NR'$.
- 10 Um grupo “amino” refere-se a um grupo $-NH_2$ ou um $-NRR'$.
- Um grupo “C-amido” refere-se a um grupo $-C(O)NRR'$.
- Um grupo “N-amido” refere-se a um grupo $R'C(O)NR$.
- Um grupo “nitro” refere-se a um grupo $-NO_2$.
- Um grupo “ciano” refere-se a um grupo $-CN$.
- 15 Um grupo “silila” refere-se a um grupo $-Si(R)_3$.
- Um grupo “fosfonila” refere-se a um grupo $-P(=O)(OR)_2$.
- Um grupo “aminoalquila” refere-se a um grupo $-alquilNRR'$.
- Um grupo “alquilaminoalquila” refere-se a um grupo $-alquil-NR-alquila$.
- Um grupo “dialquilaminoalquila” refere-se a um grupo $-alquilN-(alquil)_2$.
- 20 Um “grupo perfluoroalquila” refere-se a um grupo alquila onde todos os átomos de hidrogênio foram substituídos com átomos de flúor.

Compostos que têm a mesma fórmula molecular mas diferem na natureza ou sequência da união de seus átomos ou arranjos de seus átomos no espaço são denominados “isômeros.” Isômeros que diferem no arranjo de seus átomos no espaço são denominados

25 “estereoisômeros”. Estereoisômeros que não são imagens especulares um do outro são denominados “diastereômeros” e aqueles que são imagens especulares não superponíveis um do outro são denominados “enantiômeros”. Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, ele é ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta de seu centro

30 assimétrico e é descrito pelas regras de ordenação R- e S- de Cahn e Prelog, ou pela maneira em que a molécula gira o plano de luz polarizada e designado como dextrorrotatório ou levorotatório (isto é, como isômeros (+) ou (-) respectivamente). Um composto quiral pode existir como enantiômero individual ou como uma mistura deste. Uma mistura contendo proporções iguais dos enantiômeros é chamada uma “mistura racêmica”. As fórmulas quí-

35 micas referidas aqui podem exibir os fenômenos de tautomerismo e isomerismo estrutural. Esta invenção abrange qualquer forma tautomérica ou isomérica estrutural e misturas desta a qual possui a capacidade de modular a atividade de c-Met e não é limitada a qualquer

forma tautomérica ou isomérica estrutural. Esta invenção abrange qualquer forma tautomérica ou isomérica estrutural e misturas desta a qual possui a capacidade de modular a atividade de c-Met e não é limitada a qualquer forma tautomérica ou isomérica estrutural.

Os compostos desta invenção podem possuir um ou mais centro assimétricos; tais compostos portanto, podem ser produzidos como estereoisômeros (R)- ou (S)- individuais ou como misturas destes. A menos que indicado de outro modo, a descrição ou nome de um composto particular no relatório descritivo e reivindicações são intencionados a incluir tanto enantiômeros individuais quanto misturas, racêmicas ou de outro modo, destes. Os métodos para a determinação de estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica (ver debate no Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edição J. March, John Wiley e Sons, Nova Iorque, 1992). Assim, esta invenção também abrange qualquer forma estereoisomérica, seus enantiômeros correspondentes (isômeros d- e l- ou (+) e (-)) e diastereômeros destes, e misturas destes, que possuam a capacidade de modular a atividade de c-Met e não é limitada a qualquer forma estereoisomérica.

Os compostos da Fórmula (I) podem exibir os fenômenos de tautomerismo e isomerismo estrutural. Por exemplo, os compostos descritos aqui podem adotar uma configuração E ou Z sobre uma ligação dupla ou eles podem ser uma mistura de E e Z. Esta invenção abrange qualquer forma tautomérica ou isomérica estrutural e misturas desta a qual possui a capacidade de modular a atividade de c-Met e não é limitada a qualquer forma tautomérica ou isomérica estrutural.

É considerado que compostos da fórmula (I) seriam metabolizados por enzimas no corpo do organismo tal como do ser humano para gerar um metabólito que pode modular a atividade de c-Met. Tais metabólitos estão dentro do escopo da presente invenção.

Esses compostos da fórmula I que são ácidos em natureza são capazes de formar sais básicos com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem os sais de metal alcalino ou metal alcalino terroso e particularmente, os sais de sódio e potássio.

Os compostos da presente invenção têm centros assimétricos e portanto existem em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas. Esta invenção diz respeito ao uso de todos os isômeros e estereoisômeros ópticos dos compostos da presente invenção, e misturas destes, e a todas as composições farmacêuticas e métodos de tratamento que possam utilizá-los ou contê-los. Os compostos da fórmula I também podem existir como tautômeros. Esta invenção diz respeito ao uso de todos os tais tautômeros e misturas destes.

Esta invenção também abrange composições farmacêuticas contidas e métodos de tratar distúrbios proliferativos ou crescimento celular anormal através da administração de pró medicamentos dos compostos da fórmula I. Compostos da fórmula I tendo grupos ami-

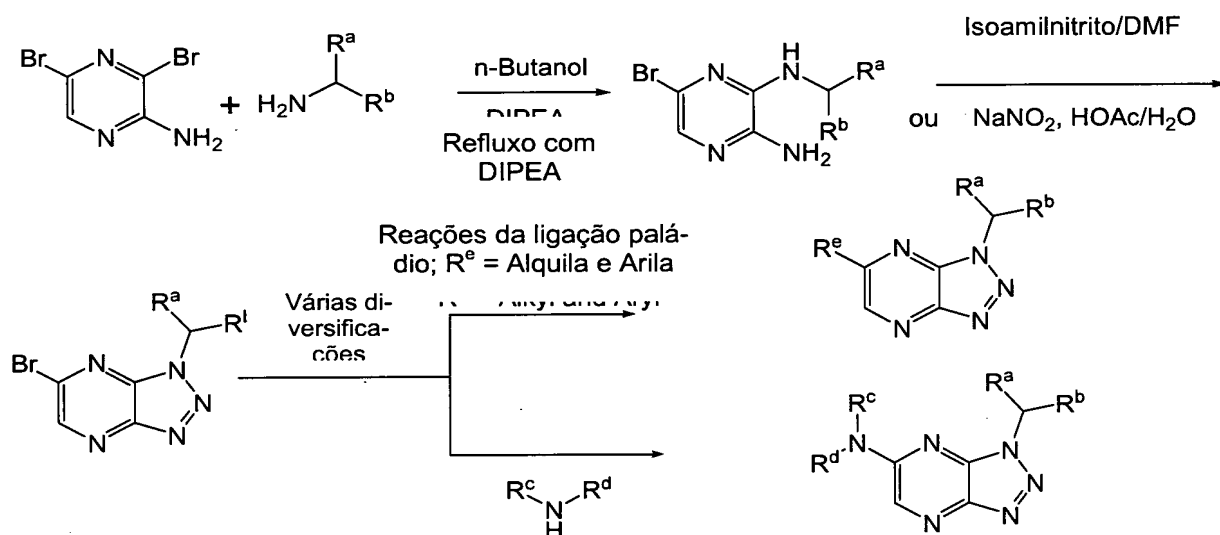
no, amido, hidróxi ou carboxílico livres podem ser convertidos em pró medicamentos. Pró medicamentos incluem compostos em que um resíduo de aminoácido, ou uma cadeia de polipeptídeo de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácido é covalentemente unido através de uma ligação amida ou éster a um grupo amino, hidróxi ou ácido carboxílico livre de compostos da fórmula I. Os resíduos de aminoácido incluem mas não são limitados aos 20 aminoácidos que ocorrem naturalmente comumente designados por três símbolos-letras e também incluem 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina e metionina sulfona. Tipos adicionais de pró medicamentos também são abrangidos. Por exemplo, grupos carboxila livres podem ser derivatizados como amidas ou ésteres alquílicos. Grupos hidróxi livres podem ser derivatizados usando grupos incluindo mas não limitados a hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, e fosforiloximetiloxicarbonilas, como esboçado em *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Pró medicamentos de carbamato de grupos hidróxi e amino também são incluídos, como são pró medicamentos de carbonato, ésteres de sulfonato e ésteres de sulfato de grupos hidróxi. A derivatização de grupos hidróxi como éteres (acilóxi)metílicos e (acilóxi)etílicos em que o grupo acila pode ser um éster alquílico, opcionalmente substituído com grupos incluindo mas não limitados a funcionalidades éter, amina e ácido carboxílico, ou onde o grupo acila é um éster de aminoácido como descrito acima, também é abrangida. Pró medicamentos deste tipo são descritos em *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Aminas livres também podem ser derivatizadas como amidas, sulfonamidas ou fosfonamidas. Todas estas porções de pró medicamento podem incorporar grupos incluindo mas não limitados a funcionalidades éter, amina e ácido carboxílico.

Descrição Detalhada da Invenção

Os compostos apresentados aqui são exemplares e não devem ser interpretados como limitantes do escopo da invenção.

Uma via sintética geral aos compostos da presente invenção é mostrada no Esquema 1. Uma pessoa de habilidade na técnica reconhecerá que este esquema geral pode ser modificado e ainda assim produzir os compostos da presente invenção. Os grupos R^a , R^b , R^c , R^d e R^e mostrados no Esquema 1 incluem mas não são limitados àqueles substituintes descritos aqui em relação à presente invenção. Outros métodos exemplares para fabricar os compostos da invenção são esboçados nos exemplos não limitantes abaixo.

Esquema 1



Em um aspecto, esta invenção é dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável destes e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

- 5 Uma forma física única da base livre 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol foi fabricada. Dados tabulados do padrão de difração de raio X de pó (PXRD) da forma polimorfa da base livre 1 são mostrados na Tabela 1 abaixo. Ver Método 42 abaixo.

Tabela 1: Tabulação dos dados de PXRD para a Forma 1 da base livre 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol.

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

[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol foi fabricada. Dados tabulados do padrão de difração de raio X de pó (PXRD) da forma polimorfa do sal de mesilato 1 são mostrados na Tabela 2 abaixo. Ver Método 42 abaixo.

5 Tabela 2: Tabulação dos dados PXRD para a Forma 1 do sal de mesilato de 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol.

2θ (°)	D-Valor	Intensidade de Pico (Contagens)	Intensidade de Pico (%)
12,3	7,1688	579	60,1
14,8	5,9761	577	59,9
17,7	4,9997	498	51,6
18,3	4,8401	964	100
19,3	4,5913	715	74,1
23,1	3,851	570	59,1
24,9	3,5698	503	52,2

Também é um aspecto desta invenção que um composto descrito aqui, ou seu sal, possa ser combinado com outros agentes quimioterápicos para o tratamento das doenças e distúrbios debatidos acima. Por exemplo, um composto ou sal desta invenção pode ser combinado com agentes alquilantes tais como fluorouracila (5-FU) sozinho ou em outra combinação com leucovorina; ou outros agentes alquilantes tais como, sem limitação, outros análogos de pirimidina tais como UFT, capecitabina, gemcitabina e citarabina, os alquil-sulfonatos, por exemplo, bussulfano (usado no tratamento de leucemia granulocítica crônica), improssulfano e pipossulfano; aziridinas, por exemplo, benzodepa, carboquona, meturedepa e uredepa; etilenoiminas e metilmelaminas, por exemplo, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilolmelamina; e as mostardas de nitrogênio, por exemplo, clorambucil (usado no tratamento de leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia primária e linfoma não-Hodgkin), ciclofosfamida (usada no tratamento de doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, neuroblastoma, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de pulmão, tumor de Wilm e rabdomiosarcoma), estramustina, ifosfamida, navembiquina, prednimustina e mostarda de uracila (usadas no tratamento de trombocitose primária, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin e câncer ovariano); e triazinas, por exemplo, dacarbazina (usada no tratamento de sarcoma de tecido mole).

Do mesmo modo, espera-se que um composto ou sal desta invenção possa ter um efeito benéfico em combinação com outros agentes quimioterápicos antimetabólitos tais

como, sem limitação, análogos de ácido fólico, por exemplo, metotrexato (usado no tratamento de leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, micose fungóide, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço e sarcoma osteogênico) e pteropterina; e os análogos de purina tais como mercaptopurina e tioguanina que encontram uso no tratamento de leucemias granulocíticas agudas, linfocíticas agudas e granulocíticas crônicas.

Também espera-se que um composto ou sal desta invenção possa mostrar-se eficaz em combinação com produto natural baseado em agentes quimioterápicos tais como, sem limitação, os alcalóides da vinca, por exemplo, vinblastina (usada no tratamento de câncer de mama e testicular), vincristina e vindesina; as epipodofilotoxinas, por exemplo, etoposida e teniposida, ambas as quais são úteis no tratamento de câncer testicular e sarcoma de Kaposi; os agentes quimioterápicos antibióticos, por exemplo, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina (usadas para tratar câncer de estômago, colo do útero, cólon, mama, bexiga e pancreático), dactinomicina, temozolomida, plicamicina, bleomicina (usadas no tratamento de câncer de pele, esôfago e trato geniturinário); e os agentes quimioterápicos enzimáticos tais como L-asparaginase.

Além do supracitado, espera-se que um composto ou sal desta invenção possa ter um efeito benéfico usado em combinação com os complexos de coordenação da platina (cisplatina, etc.); uréias substituídas tais como hidroxauréia; derivados de metilidrazina, por exemplo, procarbazona; supressores adrenocorticais, por exemplo, mitotano, aminoglutetímida; e hormônio e antagonistas de hormônio tais como os adrenocorticosteróides (por exemplo, prednisona), progestinas (por exemplo, caproato de hidroxiprogesterona); estrógenos (por exemplo, dietilstilbestrol); antiestrógenos tais como tamoxifeno; andrógenos, por exemplo, propionato de testosterona; e inibidores de aromatase (tais como anastrozol).

Finalmente, espera-se que a combinação de um composto desta invenção possa ser particularmente eficaz em combinação com mitoxantrona ou paclitaxel para o tratamento de cânceres de tumor sólido ou leucemias tais como, sem limitação, leucemia mielogênica aguda (não linfocítica).

O método acima pode ser realizado em combinação com um agente quimioterápico selecionado do grupo que consiste de inibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabólitos, inibidores de ciclo celular, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores da resposta biológica, anti-hormônios, agentes antiangiogênicos tais como inibidores de MMP-2, MMP-9 e COX-2, e anti-andrógenos.

Exemplos de inibidores de COX-II úteis incluem Vioxx®, CELEBREX® (alecoxib), valdecoxib, paracoxib, rofecoxib, e Cox 189. Exemplos de inibidores de metaloproteinase de matriz úteis são descritos na WO 96/33172 (publicada em 24 de Outubro de 1996), WO 96/27583 (publicada em 7 de Março de 1996), Pedido de Patente Européia N° 97304971.1 (depositado em 8 de Julho de 1997), Pedido de Patente Européia N° 99308617.2 (deposita-

do em 29 de Outubro de 1999), WO 98/07697 (publicada em 26 de Fevereiro de 1998), WO 98/03516 (publicada em 29 de Janeiro de 1998), WO 98/34918 (publicada em 13 de Agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada em 13 de Agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada em 6 de Agosto de 1998), WO 98/30566 (publicada em 16 de Julho de 1998), Publicação da Patente Europeia 606.046 (publicada em 13 de Julho de 1994), Publicação da Patente Europeia 931.788 (publicada em 28 de Julho de 1999), WO 90/05719 (publicada em 31 de Maio de 1990), WO 99/52910 (publicada em 21 de Outubro de 1999), WO 99/52889 (publicada em 21 de Outubro de 1999), WO 99/29667 (publicada em 17 de Junho de 1999), Pedido Internacional PCT N° PCT/IB98/01113 (depositado em 21 de Julho de 1998), Pedido de Patente Europeia N° 99302232.1 (depositado em 25 de Março de 1999), pedido de patente da Grã Bretanha número 9912961.1 (depositado em 3 de Junho de 1999), Pedido Provisório U.S. N° 60/148.464 (depositado em 12 de Agosto de 1999), Pat. U.S. N° 5.863.949 (emitida em 26 de Janeiro de 1999), Pat. U.S. N° 5.861.510 (emitida em 19 de Janeiro de 1999), e Publicação da Patente Europeia 780.386 (publicada em 25 de Junho de 1997), todos dos quais são incorporados aqui em suas totalidades por referência.

Inibidores de MMP-2 e MMP-9 preferidos são aqueles que têm pouca ou nenhuma atividade de inibição de MMP-1. Mais preferidos, são aqueles que seletivamente inibem MMP-2 e/ou MMP-9 em relação a outras metaloproteínases de matriz (isto é MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, e MMP-13). Alguns exemplos específicos de inibidores de MMP úteis na presente invenção são AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, e os compostos relatados na lista seguinte:

Ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzenossulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclo-pentil)-amino]propiónico; hidroxiamida do ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzenossulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida do ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-3-hidróxi-3-metil-piperidino-2-carboxílico; hidroxiamida do ácido 4-[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzenossulfonilamino]tetraidro-piran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzenossulfonil]-(1-hidróxi-carbamoilciclobutil)-amino]propiónico; hidroxiamida do ácido 4-[4-(4-cloro-fenóxi)-benzenossulfonilamino]-tetraidro-piran-4-carboxílico; hidroxiamida do ácido (R) 3-[4-(4-cloro-fenóxi)-benzenossulfonil-amino]-tetraidro-piran-3-carboxílico; hidroxiamida do ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metilbenzilóxi)-benzenossulfonil]-3-hidróxi-3-metil-piperidino-2-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzenossulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metiletil)-amino]propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzenossulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetraidropiran-4-il)-amino]-propiónico; hidroxiamida do ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenóxi)-benzenossulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida do ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzenossulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; e hidroxiamida do ácido (R) 3-[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzenossulfonilamino]-tetraidro-furan-3-carboxílico; e sais farmaceu-

ticamente aceitáveis e solvatos dos ditos compostos.

Outros agentes antiangiogênese, incluindo outros inibidores de COX-II e outros inibidores de MMP, também podem ser usados na presente invenção.

Compostos da fórmula (I) também podem ser usados com inibidores de transdução de sinal, tais como agentes que podem inibir respostas de EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), tais como anticorpos EGFR, anticorpos EGF, e moléculas que são inibidoras de EGFR; inibidores de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular); e inibidores do receptor erbB2, tais como moléculas orgânicas ou anticorpos que ligam-se ao receptor erbB2, por exemplo, HERCEPTIN®. (Genentech, Inc. de South San Francisco, Calif., USA). Inibidores de EGFR são descritos, por exemplo na WO 95/19970 (publicada em 27 de Julho de 1995), WO 98/14451 (publicada em 9 de Abril de 1998), WO 98/02434 (publicada em 22 de Janeiro de 1998), e Pat. U.S. Nº 5.747.498 (emitida em 5 de Maio de 1998), e tais substâncias podem ser usadas na presente invenção como descrito aqui.

Agentes inibidores de EGFR incluem, mas não são limitados aos anticorpos monoclonais C225 e anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated de Nova Iorque, N.Y., USA), os compostos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. de Annandale, N.J., USA), e OLX-103 (Merck & Co. de Whitehouse Station, N.J., USA), VRCTC-310 (Ventech Research) e toxina de fusão de EGF (Seragen Inc. de Hopkinton, Massa.).

Estes e outros agentes inibidores de EGFR podem ser usados na presente invenção.

Inibidores de VEGF também podem ser combinados com compostos da Fórmula (I). Inibidores de VEGF são descritos, por exemplo na WO 99/24440 (publicada em 20 de Maio de 1999), Pedido Internacional PCT PCT/IB99/00797 (depositado em 3 de Maio de 1999), na WO 95/21613 (publicada em 17 de Agosto de 1995), WO 99/61422 (publicada em 2 de Dezembro de 1999), Pat. U.S. Nº 5.834.504 (emitida em 10 de Novembro de 1998), WO 01/60814, WO 98/50356 (publicadas em 12 de Novembro de 1998), Pat. U.S. Nº 5.883.113 (emitida em 16 de Março de 1999), Pat. U.S. Nº 5.886.020 (emitida em 23 de Março de 1999), Pat. U.S. Nº 5.792.783 (emitida em 11 de Agosto de 1998), WO 99/10349 (publicada em 4 de Março de 1999), WO 97/32856 (publicada em 12 de Setembro de 1997), WO 97/22596 (publicada 26 de Junho de 1997), WO 98/54093 (publicada em 3 de Dezembro de 1998), WO 98/02438 (publicada em 22 de Janeiro de 1998), WO 99/16755 (publicada em 8 de Abril de 1999), e WO 98/02437 (publicada em 22 de Janeiro de 1998), todos dos quais são incorporados aqui em suas totalidades por referência. Outros exemplos de alguns inibidores de VEGF específicos úteis na presente invenção são IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Wash., USA); anticorpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de South San Francisco, Calif.; e angiozima, uma ribozima sintética da Ribozima (Boulder, Colo.) e

Chiron (Emeryville, Calif.). Estes e outros inibidores de VEGF podem ser usados na presente invenção como descrito aqui.

Inibidores do receptor ErbB2, tais como GW-282974 (Glaxo Wellcome pic), e os anticorpos monoclonais AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de TheWoodlands, Tex., USA) e 2B-1 (Chiron), além disso, podem ser combinados com um composto da fórmula (I), por exemplo aquele indicado na WO 98/02434 (publicada em 22 de Janeiro de 1998), WO 99/35146 (publicada em 15 de Julho de 1999), WO 99/35132 (publicada em 15 de Julho de 1999), WO 98/02437 (publicada em 22 de Janeiro de 1998), WO 97/13760 (publicada em 17 de Abril de 1997), WO 95/19970 (publicada em 27 de Julho de 1995), Pat. U.S. Nº 5.587.458 (emitida em 24 de Dezembro de 1996), e Pat. U.S. Nº 5.877.305 (emitida em 2 de Março de 1999), que são todas por meio deste incorporadas aqui em suas totalidades por referência. Inibidores do receptor ErbB2 úteis na presente invenção também são descritos no Pedido Provisório U.S. Nº 60/117.341, depositado em 27 de Janeiro de 1999, e no Pedido Provisório U.S. Nº 60/117.346, depositado em 27 de Janeiro de 1999, ambos dos quais são incorporados em suas totalidades aqui por referência. Os compostos e substâncias inibidores do receptor erbB2 descritos nos pedidos PCT, patentes U.S., e pedidos provisórios U.S. anteriormente mencionados, assim como outros compostos e substâncias que inibem o receptor erbB2, podem ser usados com compostos da fórmula (I), de acordo com a presente invenção.

Compostos da fórmula (I) também podem ser usados com outros agentes úteis no tratamento de câncer, incluindo, mas não limitados a, agentes capazes de realçar respostas imune antitumor, tais como anticorpos CTLA4 (antígeno de linfócito citotóxico 4), e outros agentes capazes de bloquear CTLA4; e agentes antiproliferativos tais como outros inibidores de farnesil proteína transferase, por exemplo os inibidores de farnesil proteína transferase descritos nas referências citadas na seção "Fundamentos", da Pat. U.S. Nº 6.258.824 B1. Anticorpos CTLA4 específicos que podem ser usados na presente invenção incluem aqueles descritos no Pedido Provisório U.S. Nº 60/113.647 (depositado em 23 de Dezembro de 1998) que é incorporado por referência em sua totalidade, entretanto outros anticorpos CTLA4 podem ser usados na presente invenção.

O método acima também pode ser realizado em combinação com terapia de radiação, em que a quantidade de um composto da fórmula (I) em combinação com a terapia de radiação, é eficaz no tratamento das doenças acima. O nível de terapia de radiação administrada pode ser reduzido a uma dose de subeficácia quando administrado em combinação com os compostos das formas de realização preferidas da presente invenção.

Técnicas para administrar a terapia de radiação são conhecidas no ramo, e estas técnicas podem ser usadas na terapia de combinação descrita aqui. A administração do composto da invenção nesta terapia de combinação pode ser determinada como descrito

aqui.

Um outro aspecto da invenção é dirigido ao uso de compostos da Fórmula (I) na preparação de um medicamento, que é útil no tratamento de uma doença mediada pela atividade de Met cinase anormal.

5 Indicações

Um entendimento preciso do mecanismo pelo qual os compostos da invenção, em particular, os compostos gerados *in vivo* a partir dos compostos da invenção, inibem c-Met não é requerido de modo a praticar a presente invenção. Entretanto, embora com isso, não sendo ligados a qualquer mecanismo ou teoria particular, acredita-se que os compostos
10 interagem com os aminoácidos na região catalítica de c-Met. Os compostos divulgados aqui podem assim ter utilidade como ensaios *in vitro* para c-Met assim como a exibição de efeitos terapêuticos *in vivo* através da interação com c-Met.

Em um outro aspecto, esta invenção diz respeito a um método para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado a c-Met administrando-se uma quantidade terapeuticamente
15 eficaz de um composto desta invenção, ou um sal deste, a um organismo.

Também é um aspecto desta invenção que uma composição farmacêutica contendo um composto desta invenção, ou um sal deste, seja administrada a um organismo para o propósito de prevenir ou tratar um distúrbio relacionado a c-Met.

Portanto, esta invenção é dirigida a compostos que modulam transdução de sinal
20 por PK afetando-se a atividade enzimática de c-Met, desse modo interferindo com o sinal transferido por c-Met. Mais particularmente, a presente invenção é dirigida a compostos que modulam vias de transdução de sinal mediadas por c-Met como um método terapêutico para tratar os vários cânceres descritos aqui.

Um método para identificar um composto químico que modula a atividade catalítica
25 de c-Met é um outro aspecto desta invenção. O método envolve contatar células expressando c-Met com um composto desta invenção (ou seu sal) e monitorar as células para qualquer efeito que o composto tenha sobre elas. Alternativamente, o método pode envolver contatar a proteína c-Met por si só (isto é, não em uma célula) com um composto químico das formas de realização preferidas da presente invenção e monitorar a proteína para qual-
30 quer efeito que o composto tenha nela. O efeito pode ser observável, a olho nu ou através do uso de instrumentação. O efeito pode ser, por exemplo, uma mudança ou ausência em um fenótipo celular. A mudança ou ausência de mudança no fenótipo celular monitorado, por exemplo, pode ser, sem limitação, uma mudança ou ausência de mudança na atividade catalítica de c-Met nas células ou uma mudança ou ausência de mudança na interação de
35 c-Met com um par de ligação natural.

Composições Farmacêuticas e Uso

Um composto da presente invenção ou um sal fisiologicamente aceitável deste,

pode ser administrado como tal a um paciente humano ou pode ser administrado em composições farmacêuticas em que os materiais precedentes são misturados com carregadores ou excipiente(s) adequado(s). Técnicas para formulação e administração de medicamentos podem ser encontradas em "Remington's Pharmacological Sciences," Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edição.

Vias de Administração

Vias adequadas de administração podem incluir, sem limitação, administração oral, intraoral, retal, transmucosal ou intestinal ou injeções intramusculares, epicutâneas, parenterais, subcutâneas, transdérmicas, intramedulares, intratecais, intraventriculares diretas, intravenosas, intravítreas, intraperitoneais, intranasais, intramusculares, intradurais, intrarrespiratórias, inalações nasais ou intraoculares. As vias preferidas de administração são orais e parenterais.

Alternativamente, uma pessoa pode administrar o composto em um local ao invés da maneira sistêmica, por exemplo, via injeção do composto diretamente em um tumor sólido, freqüentemente em uma formulação de liberação de depósito ou sustentada.

Além disso, uma pessoa pode administrar o medicamento em um sistema de liberação de medicamento alvejada, por exemplo, em um lipossomo revestido com anticorpo específico a tumor. Os lipossomos serão alvejados e absorvidos seletivamente pelo tumor.

Composição/Formulação

Composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas por processos bem conhecidos na técnica, por exemplo, por meio de processos de mistura, dissolução, granulação, drageamento, levigação, emulsificação, encapsulamento, aprisionamento, liofilização convencionais ou secagem por pulverização.

Composições farmacêuticas para o uso nos métodos da presente invenção podem ser preparadas por quaisquer métodos de ciência farmacêutica, mas todos os métodos incluem a etapa de indução na associação do ingrediente ativo com o carregador que constitui um ou mais ingredientes necessários. Em particular, composições farmacêuticas para o uso de acordo com a presente invenção podem ser formuladas na maneira convencional usando um ou mais carregadores fisiologicamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser farmaceuticamente usadas. A formulação apropriada é dependente da via de administração escolhida.

Formas de dosagem incluem tabletes, pastilhas, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas, emplastros, xaropes, elixires, géis, pós, magmas, pastilhas expectorantes, ungüentos, cremes, pastas, emplastros, loções, discos, supositórios, pulverizações nasais ou orais, aerossóis e semelhantes.

Para injeção, os compostos da invenção podem ser formulados em soluções aquo-

sas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis, tais tampões com ou sem uma concentração baixa de tensoativo ou co-solvente, ou tampão solução salina fisiológica. Para administração transmucosal, penetrantes apropriados à barreira a serem permeados são usados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica.

5 Para administração oral, os compostos podem ser formulados por combinação dos compostos ativos com carregadores farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Tais carregadores permitem que os compostos da invenção sejam formulados como tabletes, pílulas, pastilhas expectorantes, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões e semelhantes, para ingestão oral por um paciente. Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser fabricadas usando um excipiente sólido, opcionalmente triturando a mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, depois de adicionar outros auxiliares adequados se desejado, para obter núcleos de tabletes ou drágeas. Excipientes úteis são, em particular, enchedores tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol, preparações de celulose tais como, por exemplo, amido de milho, 10 amido de trigo, amido de arroz e amido de batata e outros materiais tais como gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetilcelulose sódica, e/ou polivinilpirrolidona (PVP). Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como polivinilpirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico. Um sal tal como alginato de sódio também pode ser usado.

20 Núcleos de drágea são fornecidos com revestimentos adequados. Para este propósito, soluções de açúcar concentradas podem ser usadas as quais opcionalmente podem conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenoglicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de goma laca, e solventes orgânicos ou misturas de solvente adequados. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de tabletes ou drágeas para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses do composto 25 ativo.

 Composições farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de liberação controlada fabricadas de gelatina, assim como cápsulas moles, seladas e fabricadas de gelatina e um plasticizador, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de liberação 30 controlada podem conter os ingredientes ativos em mistura com um enchedor tal como lactose, um aglutinante tal como amido, e/ou um lubrificante tal como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou colocados em suspensão em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida, polietilenoglicóis líquidos, cremofor, capmul, mono-di-ou triglicerídeos de cadeia média ou longa. Estabilizadores também podem ser adicionados nestas 35 formulações.

 Para administração por inalação, os compostos para o uso de acordo com a pre-

sente invenção são convenientemente liberados na forma de uma pulverização por aerossol usando uma embalagem pressurizada ou um nebulizador e um gás propelente adequado, por exemplo, sem limitação, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano ou dióxido de carbono. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem
5 pode ser controlada fornecendo-se uma válvula para liberar uma quantidade medida. Cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina para o uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura do pó do composto e uma base em pó adequada tal como lactose ou amido.

Os compostos também podem ser formulados para administração parenteral, por
10 exemplo, por injeção em bolo ou infusão contínua. Formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de multi-dose, com um preservante adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter materiais de formulação tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes.

15 Composições farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções aquosas de uma forma solúvel em água, tais como, sem limitação, um sal, do composto ativo. Adicionalmente, as suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas em um veículo lipofílico. Veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos tais como óleo de gergelim, ésteres de ácido graxo sintéticos tais como oleato de etila e triglicerídeos, ou materiais tais
20 como lipossomas. Suspensões de injeção aquosa podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetilcelulose sódica, sorbitol, ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizadores e/ou agentes adequados que aumentam a solubilidade dos compostos para considerar a preparação de soluções altamente concentradas.

25 Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água isenta de pirogênio, estéril, antes do uso.

Os compostos também podem ser formulados em composições retais tais como supositórios ou enemas de retenção, usando, por exemplo, bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

30 Além das formulações previamente descritas, os compostos também podem ser formulados como preparações de depósito. Tais formulações de ação longa podem ser administradas por implantação (por exemplo, subcutânea ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Um composto desta invenção pode ser formulado para esta via de administração com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, em uma e-
35 mulsão com um óleo farmacologicamente aceitável), com resinas de troca iônica, ou como um derivado frugalmente solúvel tal como, sem limitação, um sal frugalmente solúvel.

Um exemplo não limitante de um carregador farmacêutico para os compostos hi-

drofóbicos da invenção é um sistema co-solvente compreendendo álcool benzílico, um tensoativo não polar, um polímero orgânico miscível em água e uma fase aquosa tal como o sistema co-solvente VPD. VPD é uma solução de 3 % em p/v de álcool benzílico, 8 % em p/v do tensoativo não polar Polisorbato 80, e 65 % em p/v de polietilenoglicol 300, preparada ao volume em etanol absoluto. O sistema co-solvente VPD (VPD:D5W) consiste de VPD diluído 1:1 com uma dextrose 5 % em solução aquosa. Este sistema co-solvente dissolve compostos hidrofóbicos apropriados, e por si só produz baixa toxicidade na administração sistêmica. Naturalmente, as proporções de um tal sistema co-solvente podem ser variadas consideravelmente sem destruir suas características de solubilidade e toxicidade. Além disso, a identidade dos componentes co-solventes pode ser variada: por exemplo, outros tensoativos não polares de toxicidade baixa podem ser usados ao invés de Polisorbato 80, o tamanho da fração de polietilenoglicol pode ser variado, outros polímeros biocompatíveis podem substituir polietilenoglicol, por exemplo, polivinilpirrolidona, e outros açúcares ou polissacarídeos podem substituir para dextrose.

Alternativamente, outros sistemas de liberação para compostos farmacêuticos hidrofóbicos podem ser utilizados. Lipossomas e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos ou carregadores de liberação para medicamentos hidrofóbicos. Além disso, certos solventes orgânicos tais como dimetilsulfóxido também podem ser utilizados, embora frequentemente ao custo de maior toxicidade.

Adicionalmente, os compostos podem ser liberados usando um sistema de liberação sustentada, tais como matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o agente terapêutico. Vários materiais de liberação sustentada foram estabelecidos e são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Cápsulas de liberação sustentada, dependendo de sua natureza química, podem liberar os compostos durante algumas semanas até durante 100 dias. Dependendo da natureza química e da estabilidade biológica do reagente terapêutico, estratégias adicionais para estabilização da proteína podem ser utilizadas.

As composições farmacêuticas aqui contidas também podem compreender carregadores ou excipientes de fase sólida ou em gel adequados. Exemplos de tais carregadores ou excipientes incluem, mas não são limitados a, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina, e polímeros tais como polietilenoglicóis.

Muitos dos compostos que modulam PK da invenção podem ser fornecidos como sais fisiologicamente aceitáveis em que o composto reivindicado pode formar a espécie negativa ou positivamente carregada. Exemplos de sais em que o composto forma a porção positivamente carregada incluem, sem limitação, amônio quaternário (definido neste), sais tais como o cloridreto, sulfato, carbonato, lactato, tartrato, maleato, succinato, malato, aceta-

to e metilsulfonato (CH_3SO_3), em que o átomo de nitrogênio do grupo amônio quaternário é um nitrogênio do composto selecionado desta invenção que foi reagido com o ácido apropriado. Sais em que um composto desta invenção forma a espécie negativamente carregada incluem, sem limitação, os sais de sódio, potássio, cálcio e magnésio formados pela reação de um grupo ácido carboxílico no composto com uma base apropriada (por exemplo, 5 hidróxido de sódio (NaOH), hidróxido de potássio (KOH), hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2), etc.).

Dosagem

Composições farmacêuticas adequadas para o uso na presente invenção incluem 10 composições em que os ingredientes ativos são contidos em uma quantidade suficiente para obter o propósito intencionado, isto é, a modulação da atividade de PK ou o tratamento ou prevenção de um distúrbio relacionado à PK.

Mais especificamente, uma quantidade terapeuticamente eficaz significa uma quantidade do composto eficaz para prevenir, aliviar ou melhorar os sintomas da doença ou pro- 15 longar a sobrevivência do paciente sendo tratado.

A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz está propriamente dentro da capacidade daquele habilitado na técnica, especialmente na luz da divulgação detalhada fornecida aqui.

Para qualquer composto usado nos métodos da invenção, a quantidade ou dose te- 20 rapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente a partir dos ensaios de cultura celular. Portanto, a dosagem pode ser formulada para o uso em modelos animais de modo a obter uma faixa de concentração circulante que inclui a IC_{50} conforme determinado na cultura celular (isto é, a concentração do composto de teste que obtém uma metade de inibição máxima da atividade de c-Met). Tal informação depois pode ser usada para determinar mais 25 precisamente doses úteis em seres humanos.

A toxicidade e eficácia terapêutica dos compostos descritos aqui podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares ou animais experi- mentais, por exemplo, determinando-se a IC_{50} e a LD_{50} (ambas as quais são debatidas nes- te) para um composto objeto. Os dados obtidos a partir destes ensaios de cultura celular e 30 estudos no animal podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagem para o uso em seres humanos. A dosagem pode variar dependendo da forma de dosagem utilizada e da via de administração utilizadas. A formulação exata, via de administração e dosagem podem ser escolhidas pelo clínico tendo em vista a condição do paciente. (Ver por exemplo, Fingl, *et al.*, 1975, em "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Capítulo. 1 p. 1).

35 Quantidade e intervalo de dosagem podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis plasmáticos da espécie ativa que sejam suficientes para manter os efeitos que modulam cinase. Estes níveis plasmáticos são referidos como concentrações eficazes mí-

nimas (MECs). A MEC variará para cada composto mas pode ser estimada a partir de dados *in vitro*, por exemplo, a concentração necessária para obter 50 a 90 % de inibição de uma cinase pode ser determinada usando os ensaios descritos aqui. Dosagens necessárias para obter a MEC dependerão das características individuais e via de administração. Ensaios ou bioensaios por HPLC podem ser usados para determinar concentrações plasmáticas.

Intervalos de dosagem também podem ser determinados usando valor da MEC. Compostos devem ser administrados usando um regime que mantém níveis plasmáticos acima da MEC durante 10 a 90 % do tempo, preferivelmente entre 30 a 90 % e o mais preferivelmente entre 50 a 90 %. No presente, as quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos da fórmula I podem variar de aproximadamente 10 mg/m² a 1000 mg/m² por dia. Ainda mais preferivelmente 25 mg/m² a 500 mg/m².

Em casos de administração local ou absorção seletiva, a concentração local eficaz do medicamento pode não estar relacionada à concentração plasmática e outros procedimentos conhecidos na técnica podem ser utilizados para determinar a quantidade e intervalo de dosagem exatos.

A quantidade de uma composição administrada, certamente, será dependente do paciente sendo tratado, da severidade da aflição, da maneira da administração, do julgamento da prescrição clínica, etc.

Embalagem

As composições, se desejado, podem ser apresentadas em uma embalagem ou dispositivo dispensador, tais como um kit aprovado pela FDA, que pode conter uma ou mais formas de dosagem unitárias contendo o ingrediente ativo. A embalagem, por exemplo, pode compreender folha metálica ou plástica, tal como uma cartela. A embalagem ou dispositivo dispensador pode estar acompanhado por instruções para administração. A embalagem ou dispensador também pode estar acompanhado por uma advertência associada com o recipiente em uma forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos, qual advertência é refletiva de aprovação pela agência da forma das composições ou de administração humana ou veterinária. Tal advertência, por exemplo, pode estar no rótulo aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para prescrição de medicamentos ou em uma bula do produto aprovado. Composições compreendendo um composto da invenção formuladas em um carregador farmacêutico compatível também podem ser preparadas, colocadas em um recipiente apropriado, e classificadas para o tratamento de uma condição indicada. Condições adequadas indicadas no rótulo podem incluir tratamento de um tumor, inibição de angiogênese, tratamento de fibrose, diabetes, e semelhantes.

Exemplos

Compostos da presente invenção podem ser fabricados de acordo com os Métodos

gerais 1 a 39 descritos abaixo. Será entendido por aqueles habilitados na técnica que os métodos gerais seguintes não são limitantes à invenção. Pode ser possível alterar solventes, condições e reagentes exatos e quantidades sem efeitos deletérios. Formas de realização específicas da presente invenção são resumidas nas Tabelas 1 e 2 abaixo. Os exemplos 174 e 175 assim como os exemplos 176 e 177 são enantiômeros únicos. Entretanto, a estereoquímica exata não foi determinada.

Difração de raio X de pó (PXRD): dados da PXRD mostrados na Figura 1 foram coletados de acordo com o protocolo seguinte. Uma amostra (2 mg) foi colocada em uma lâmina de vidro para microscópico. A amostra depois foi colocada em um Discover D8 (Bruker AXS Instruments) equipado com um detector GADDS. O sistema usou uma fonte de raio X de cobre mantida a 40 kV e 40 mA para fornecer emissão de $\text{Cu}\alpha_1$ a 1,5406 ângstrons. Dados foram coletados de 4 a 40 °2 θ usando duas aquisições frame com 60,1 segundos/frame. Picos de difração são tipicamente medidos com um erro de $\pm 0,1$ graus (2 θ).

Abreviações:

DCM: Diclorometano (também conhecido como Cloreto de metileno)

DMF: N,N-dimetilformamida

HPLC: Cromatografia líquida de alto desempenho (também conhecida como cromatografia líquida de alta pressão)

AcOH: Ácido acético

HATU: Hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

DME: Éter dimetílico

EtOAc: Acetato de etila

n-BuOH: n-Butanol

ACN : Acetonitrila

MeOH : Metanol

DMSO: Dimetilsulfóxido

TEA: Trietilamina

NMP: N-Metil-2-Pirrolidona

THF: Tetraidrofurano

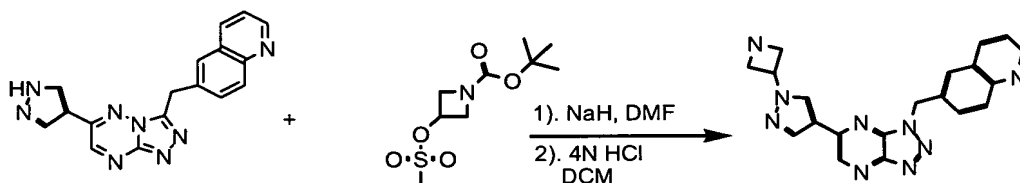
DMAC: Dimetilacetamida

CDMT: 2-Cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina

TFA: Ácido trifluoroacético

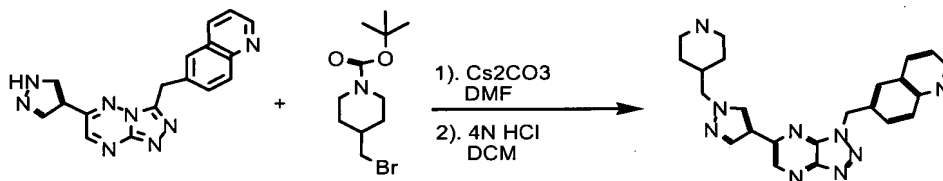
DIPEA: Diisopropiletilamina

Método 1:



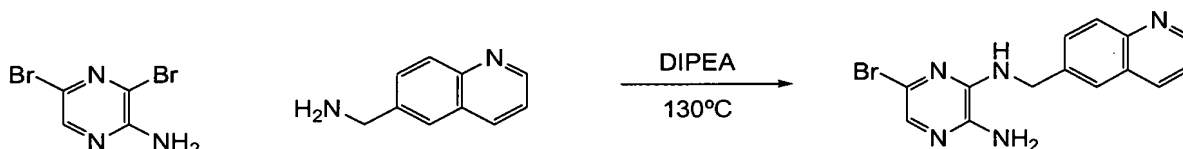
A uma solução agitada de 6-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)quinolina (0,05 g, 0,15 mmol) em DMF (2 ml) foi adicionado NaH (95 %, 0,007 g, 0,26 mmol) sob nitrogênio, a solução foi agitada durante 30 min., depois 3-
 5 (metilsulfonilóxi)azetidino-1-carboxilato de terc-butila (0,047 g, 0,18 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada durante 24 horas, purificada por HPLC preparativa depois que a liofilização forneceu um sólido, este sólido foi dissolvido em DCM (2 ml), HCl 4 N (2 ml) foi adicionado na temperatura ambiente, agitado durante 6 horas, o solvente removido, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer um 6-((6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-
 10 [1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina sólido (25 mg) com 34 % de rendimento.

Método 2:



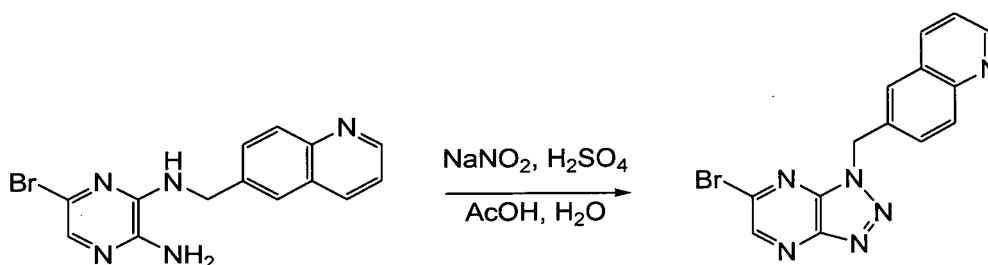
6-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)quinolina (0,05 g, 0,15 mmol) e 4-(bromometil)piperidino-1-carboxilato de terc-butila (0,052 g, 0,18 mmol) em DMF (2 ml) foram agitados, Cs₂CO₃ (0,101 g, 0,3 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada
 15 na temperatura ambiente durante 24 horas, LCMS verificou que a reação foi concluída, o solvente removido, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa, depois que a liofilização forneceu um sólido, este sólido foi dissolvido em DCM (2 ml), HCl 4 N (1 ml) foi adicionado na temperatura ambiente, agitado durante 6 horas, o solvente removido, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer um 6-((6-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-
 20 [1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina sólido (45 mg), 56,2 % de rendimento.

Método 3:



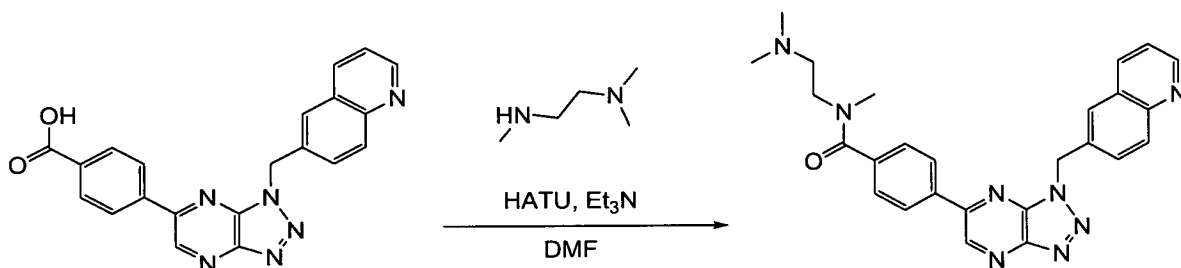
6-bromo-N²-(quinolin-6-ilmetil)pirazino-2,3-diamina: Uma mistura de quinolin-6-ilmetanamina (13 g, 82 mmols), 3,5-dibromopirazin-2-amina (21 g, 82 mmols) e diisopropiletanamina (16 mL, 89 mmols) foi aquecida a 130 °C durante cinco horas. A reação foi diluída com diclorometano:etanol (9:1) e a suspensão resultante foi filtrada. O precipitado foi lavado
5 sequencialmente com água e éter e seco ao ar para produzir 6-bromo-N²-(quinolin-6-ilmetil)pirazino-2,3-diamina (13 g, 49 %).

Método 4:



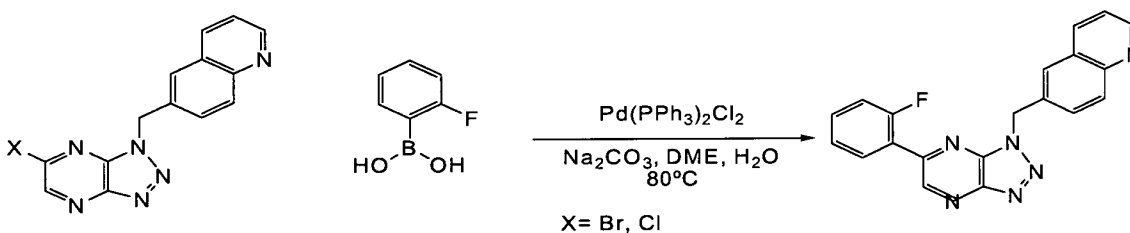
6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina: A uma mistura a 6 °C de 6-bromo-N²-(quinolin-6-ilmetil)pirazino-2,3-diamina (16 g, 48 mmols), AcOH (97 mL) e H₂O (97 mL) foi adicionado NaNO₂ (4,0 g, 58 mmols) em H₂O (12 mL) às gotas durante 15 min. Depois de 1,5 horas, uma mistura 1:1 de ácido sulfúrico concentrado e água (6 mL) foi adicionada às gotas. Depois de 1,5 horas, NaNO₂ (0,5 g, 7 mmols) em H₂O (2 mL) e uma mistura 1:1 de ácido sulfúrico concentrado e água (5 mL) foram adicionados. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi esfriada nova-
15 mente em um banho de gelo e durante um período de 1,5 horas, uma mistura 1:1 de ácido sulfúrico concentrado e água (30 mL) e NaNO₂ (1,5 g, 22 mmols) em H₂O (5 mL) foi adicionada. NaOH aquoso 3,75 M (210 mL) foi adicionado às gotas e a suspensão resultante foi filtrada. O precipitado foi lavado sequencialmente com água e éter, depois colocado em suspensão em diclorometano:etanol (1:1) e filtrado. O filtrado foi lavado sequencialmente
20 com Na₂CO₃ aquoso 1 M e salmoura, seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado por evaporação rotativa para produzir 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (9,6 g, 58 %).

Método 5:



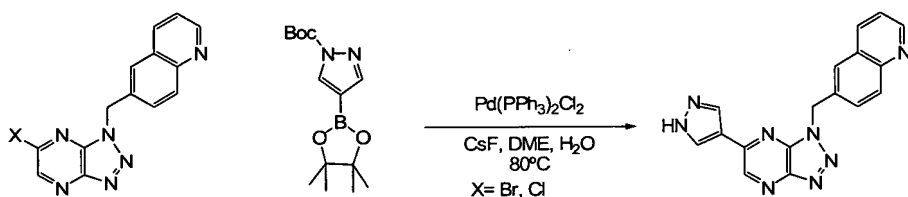
N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida: HATU (82 mg, 0,22 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzóico (75 mg, 0,20 mmol),
 5 N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina (22 mg, 0,22 mmol) e trietilamina (0,060 mL, 0,43 mmol) em DMF (2,0 mL). Depois de agitar durante 18 horas, a reação foi dividida entre diclorometano:etanol (9:1) e água. A camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada por evaporação rotativa para produzir 108 mg de material bruto. O material foi purificado por HPLC preparativa para fornecer N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (54 mg, 48 % de rendimento).
 10

Método 6:



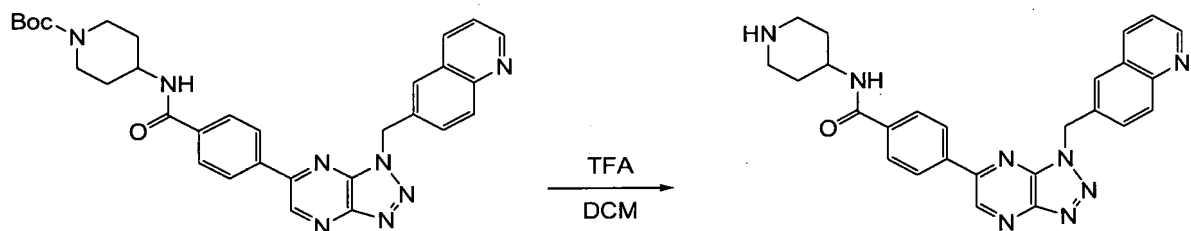
6-((6-(2-fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina: Uma mistura de DME (3,0 mL) e Na₂CO₃ aquoso 1 M (0,88 mL) foi desgaseificada borbulhando-se em Argônio durante 10 minutos. A mistura foi transferida por intermédio de seringa a um frasco contendo 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (100 mg, 0,29 mmol), ácido 2-fluorofenilborônico (45 mg, 0,32 mmol) e Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (6,2 mg, 0,01 mmol). O frasco foi tampado e aquecido a 80 °C durante 3,5 horas. A mistura de reação bruta foi diluída com diclorometano depois lavada com água. O diclorometano foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando eluição gradiente com acetato de etila e diclorometano para produzir 6-((6-(2-fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (77 mg, 74 %).
 15
 20

Método 7:



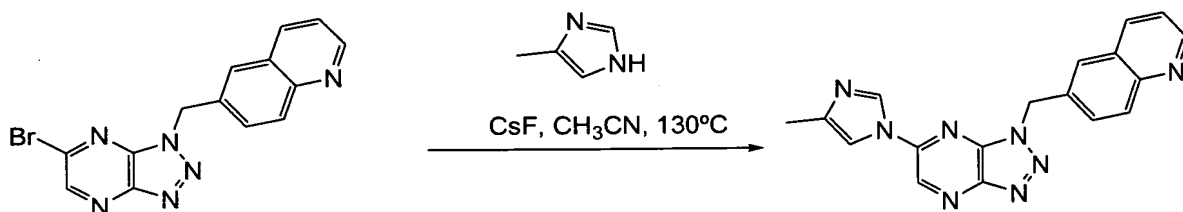
6-((6-(1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina: Uma mistura de DME (3,0 mL) e CsF aquoso 1 M (0,88 mL) foi desgaseificada borbulhando-se em Argônio durante 10 minutos. A mistura foi transferida por intermédio de seringa a um frasco contendo 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (100 mg, 0,29 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila (95 mg, 0,32 mmol) e Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (6,1 mg, 0,01 mmol). O frasco foi tampado e aquecido a 80 °C durante 16 horas. Água (5 mL) foi adicionada à mistura de reação bruta e a suspensão resultante foi filtrada. O precipitado foi lavado com água e seco ao ar. O precipitado foi purificado por cromatografia em coluna usando eluição gradiente com metanol e diclorometano para produzir 6-((6-(1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (60 mg, 62 %).

Método 8:



N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida: Ácido trifluoroacético (0,33 mL, 4,2 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamido)piperidino-1-carboxilato de terc-butila (72 mg, 0,13 mmol) em DCM (1,0 mL). Depois de 96 horas, a reação foi concentrada por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (7 mg, 25 % de rendimento).

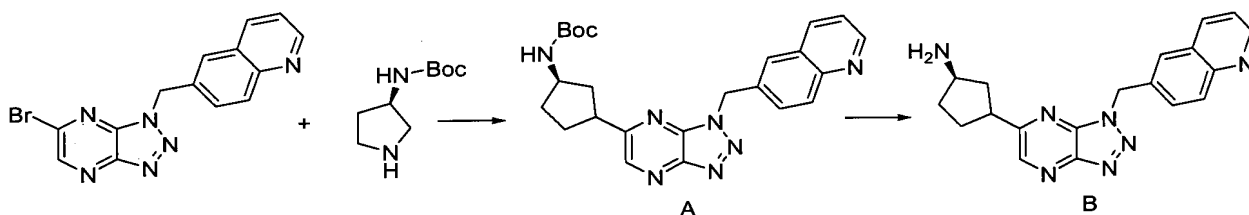
Método 9:



6-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina:

Uma mistura de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (50 mg, 0,15 mmol), 4-metil-1H-imidazol (36 mg, 0,44 mmol) e CsF (25 mg, 0,16 mmol) em acetonitrila (1,45 mL) foi aquecida em um microondas a 160 °C durante 20 minutos. A reação foi diluída com água (5 mL) e a suspensão resultante foi filtrada. O precipitado foi lavado com água e depois purificado por cromatografia em coluna usando eluição gradiente com metanol e diclorometano para produzir 6-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (28 mg, 56 % de rendimento).

Método 10:



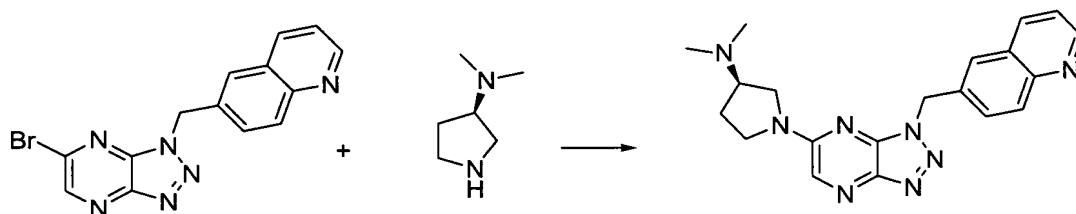
Etapa 1:

Uma mistura de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, (200 mg, 0,5862 mmol), carbonato de potássio (243 mg, 1,76 mmol), e pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila, (218 mg, 1,17 mmol) em 2-propanol (6 mL) foi aquecida no microondas a 80 °C durante 20 min. A mistura foi deixada esfriar e os sólidos foram coletados por filtração depois purificados por cromatografia instantânea eluindo com clorofórmio/acetato de etila (25 a 75 %) para produzir o produto desejado, A (239 mg, 91 %).

Etapa 2:

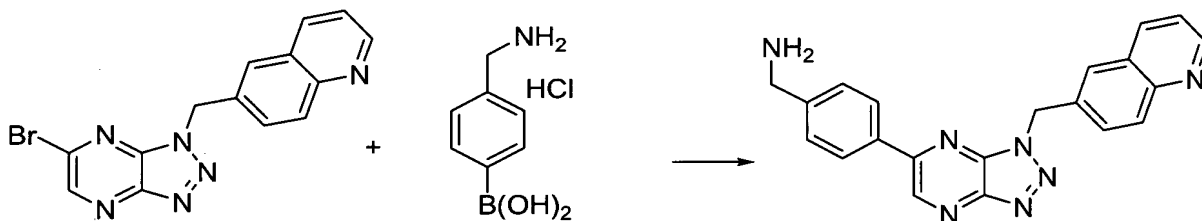
A uma solução de (1R)-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)ciclopentilcarbamato de terc-butila, A (100 mg, 0,224 mmol) em diclorometano (2,2 mL) foi adicionado ácido clorídrico (4 N em dioxano 560 μ L, 2,24 mmols). Depois de agitar na temperatura ambiente durante 6 horas, a reação foi diluída com diclorometano e extinta com bicarbonato de sódio saturado (~5 mL). A camada orgânica foi separada e concentrada para produzir o produto desejado, B (65 mg, 84 %).

Método 11:



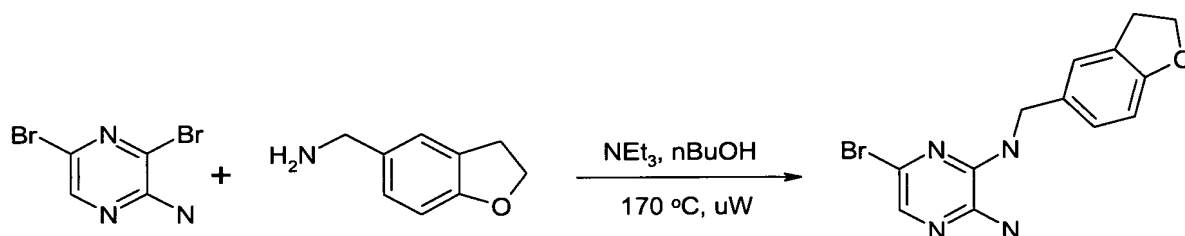
- 5 Uma mistura de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (50 mg, 0,15 mmol), carbonato de potássio (81 mg, 0,59 mmol), e (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (50 mg, 0,44 mmol) em 2-propanol (1,5 mL) foi aquecida no microondas a 60 °C durante 10 min. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com clorofórmio/amônia 7 N em metanol (0,1 a 3,5 %) seguido por uma segunda coluna eluindo com clorofórmio/metanol (1 a 7 %) para produzir o produto desejado (21 mg, 36 %).

Método 12:



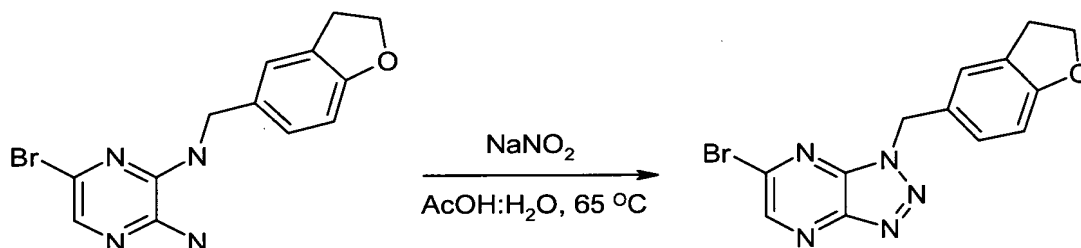
- 10 Uma solução de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (50 mg, 0,15 mmol), cloridreto do ácido (4-aminometilfenil) borônico (30 mg, 0,16 mmol), carbonato de sódio 1 M (601 uL) em dimetoximetano (1,5 mL) foi desgaseificada alternando-se entre vácuo e nitrogênio (3 x), depois Pd(PPh₃)₂Cl₂ foi adicionado e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 1,5 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e água foi adicionada e agitada. Os sólidos foram filtrados depois dissolvidos em diclorometano (20 mL) contendo ~5 gotas de TFA. A solução foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com clorofórmio/amônia 7 N em metanol (0,5 a 7 %) para produzir o produto desejado (26 mg, 48 %).
- 15

Método 13:



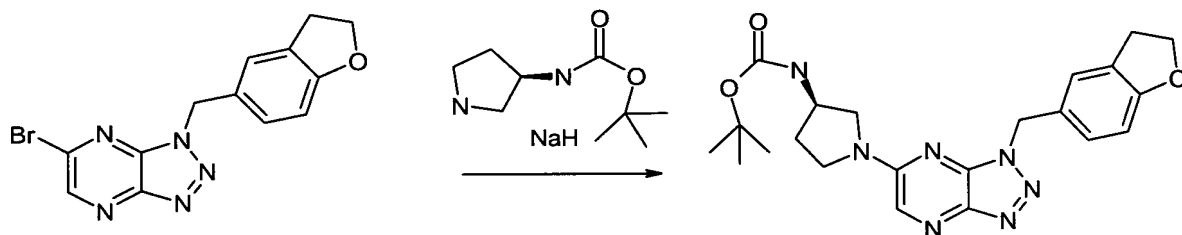
A um vaso do microondas foi adicionado 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (2,0 g, 7,9 mmols), C-(2,3-Diidro-benzofuran-5-il)-metilamina, sal HCl (2,36 g, 12,7 mmols), trietilamina (2,22 mL, 15,8 mmols), e n-BuOH (6 mL). A suspensão de reação foi irradiada a 170 °C durante 3 horas. O nBuOH foi removido a vácuo. EtOAc (20 mL) foi adicionado à mistura bruta e lavado com água (20 mL). A camada aquosa foi extraída novamente (3 x 20 mL). Os orgânicos foram secos em Na₂SO₄, concentrados e purificados por cromatografia em gel de sílica com EtOAc:Hexanos (1:1) para fornecer 6-bromo-N²-(2,3-diidro-benzofuran-5-ilmetil)-pirazino-2,3-diamina (2,11 g, 84 % de rendimento).

Método 14:



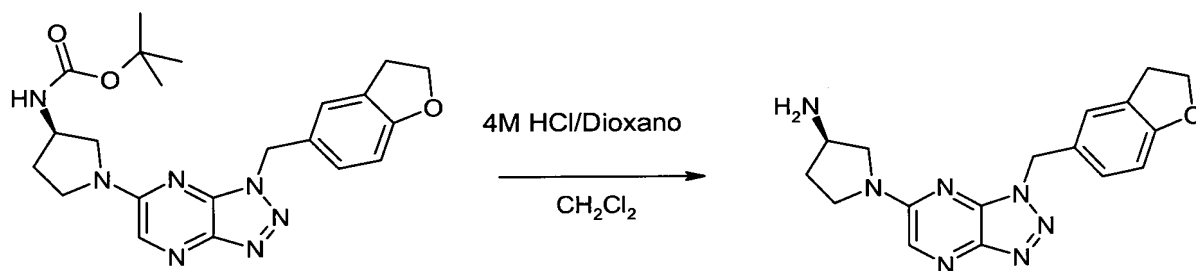
A uma solução de 6-bromo-N²-(2,3-diidro-benzofuran-5-ilmetil)-pirazino-2,3-diamina (1,0 g, 3,12 mmol) em AcOH:H₂O (8 mL:8 mL) foi adicionada a solução de NaNO₂ (2,12 g, 31,2 mmols) em água (5 mL). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora, e depois aquecida a 65 °C durante 16 horas. Os solventes foram removidos, e depois EtOAc (20 mL) e água (20 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram secos em Na₂SO₄, concentrados e purificados por cromatografia em gel de sílica com EtOAc:Hexanos para fornecer 6-bromo-1-(2,3-diidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (543 mg, 52 % de rendimento).

Método 15:



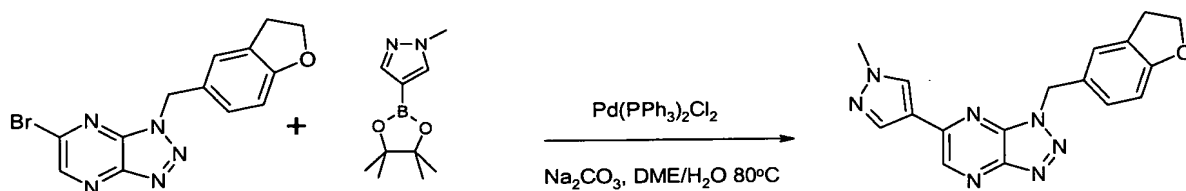
A uma solução de éster terc-butilico do ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbâmico (37 mg, 0,165 mmol) em DMF anidro (2 mL) foi adicionado NaH (60 % em óleo, 7 mg, 0,18 mmol). A solução foi agitada a 23 °C durante 15 minutos. 6-Bromo-1-(2,3-diidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (50 mg, 0,15 mmol) foi adicionado e a solução de reação foi aquecida em microondas a 100 °C durante 30 min. Água (10 mL) foi adicionada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄, e concentrados para fornecer éster terc-butilico do ácido {(R)-1-[3-(2,3-Diidro-benzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico (67 mg, 99 % de rendimento).

Método 16:



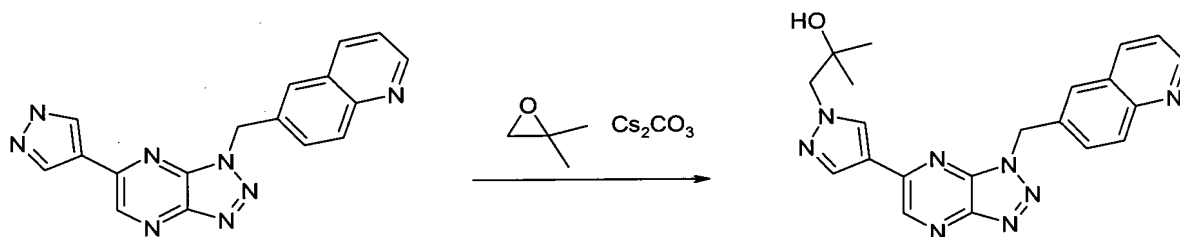
A uma solução de éster terc-butilico do ácido {(R)-1-[3-(2,3-Diidro-benzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico (67 mg, 0,15 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado HCl 4 M/Dioxano às gotas (2 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas. A camada orgânica foi decantada e o sólido bruto foi purificado com uma HPLC preparativa de fase reversa eluindo com acetonitrila-água tendo 0,1 % de ácido acético para fornecer 61 mg de (R)-1-[3-(2,3-Diidro-benzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirrolidin-3-ilamina como o sal acetato (99 % de rendimento).

Método 17:



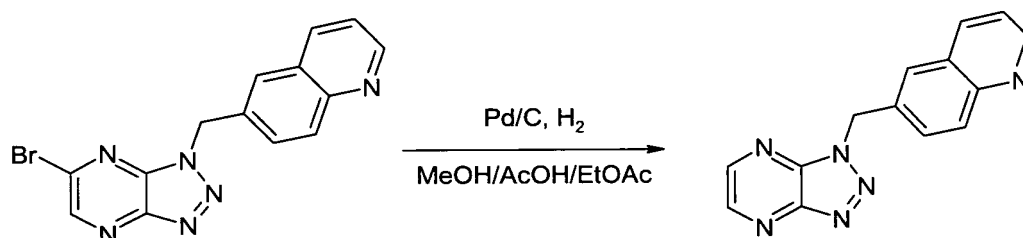
A uma solução de 6-bromo-1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (50 mg, 0,15 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (34 mg, 0,165 mmol), e carbonato de sódio (48 mg, 0,45 mmol) em DME/água (4 mL/1 mL) desgaseificado com N² foi adicionado Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg, 0,008 mmol). A solução de reação foi desgaseificada com N² novamente e agitada durante 16 horas a 80 °C. A mistura de reação foi filtrada através de celite, concentrada, e purificada com uma HPLC preparativa de fase reversa eluindo com acetonitrila-água tendo 0,1 % de ácido acético para fornecer 1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (12 mg, 24 % de rendimento).

Método 18:



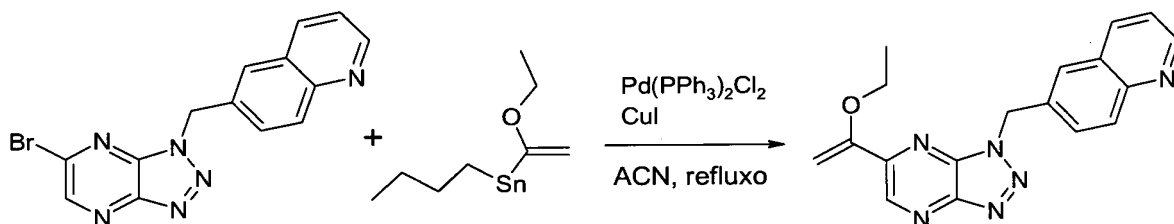
A uma suspensão de 6-[6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina (50 mg, 0,15 mmol) e Cs₂CO₃ (50 mg, 0,15 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado 2,2-dimetil-oxirano. A reação foi agitada a 80 °C durante 16 horas. A reação depois foi purificada com uma HPLC preparativa de fase reversa eluindo com acetonitrila-água tendo 0,1 % de ácido acético para produzir 2-metil-1-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol (13 mg, 22 % de rendimento).

Método 19:



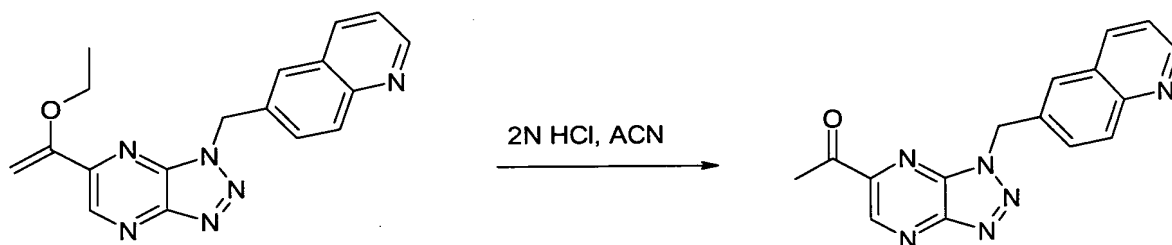
Uma solução de 6-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (200 mg, 0,586 mmol) em MeOH (10 mL):AcOH (1 mL):EtOAc (1 mL) foi desgaseificada 3 vezes com nitrogênio. A esta solução foi adicionado Pd/C (20 mg). Um balão contendo hidrogênio
 5 foi adicionado por intermédio de seringa e a reação foi deixada agitar durante 18 horas na temperatura ambiente. A reação não concluída e mais Pd/C foram adicionados (20 mg) e agitados durante 18 horas na temperatura ambiente. A reação foi interrompida quando LCMS mostrou uma razão de 1:1 (produto:material de partida). A reação foi filtrada em celite e lavada com EtOAc (50 mL). A solução filtrada foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em gel de sílica Biotage com EtOAc:Hexanos para fornecer 30 mg do produto 6-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil-quinolina (20 % de rendimento).

Método 20:



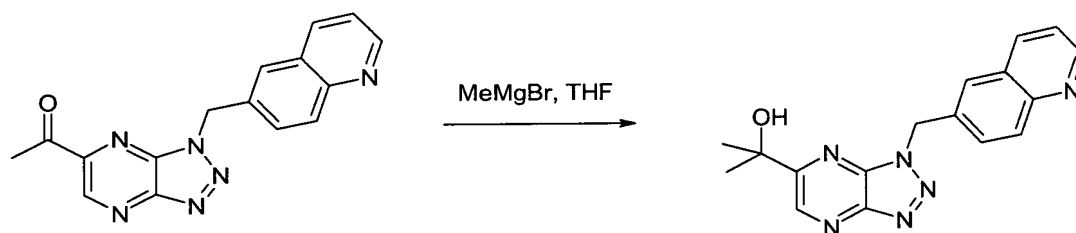
A uma solução de 6-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (2 g, 5,86 mmols) em ACN (47 mL) (desgaseificado 3 vezes com nitrogênio) foram adicionados
 15 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (205 mg, 0,293 mmol), CuI (167 mg, 0,879 mmol), e butil-(1-etóxi-vinil)-estano (5,9 mL, 17,59 mmols). A reação foi submetida ao refluxo durante 4 horas até que LC-MS mostrou o produto concluído. A reação foi filtrada em uma almofada de celite e lavada com éter (100 mL). A solução foi lavada com água (1 x 50 mL), seca em Na₂SO₄, e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica com
 20 EtOAc:Hexanos para fornecer 1,05 g do produto 6-[6-(1-etóxi-vinil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina (55 % de rendimento).

Método 21:



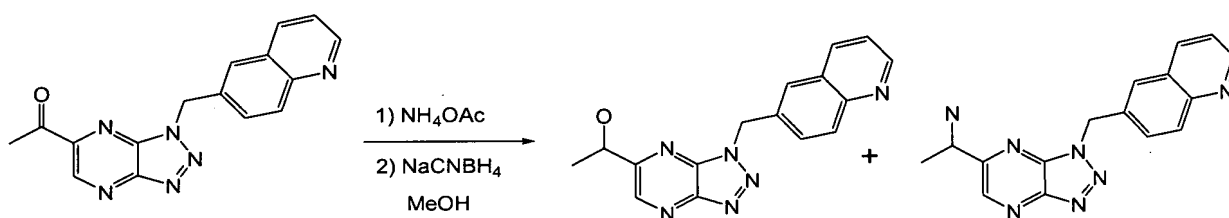
A uma solução do 6-[6-(1-etóxi-vinil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina (1,0 g, 3,00 mmols) em ACN (50 mL), foi adicionado HCl 2 N às gotas. A reação foi submetida ao refluxo durante 1 hora, e depois neutralizada com NaHCO₃. A solução foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL) para fornecer o produto 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanona (950 mg, 99 % de rendimento).

Método 22:



A uma solução de 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanona (100 mg, 0,33 mmol) em THF foi adicionado MeMgBr (0,260 mL, 0,362 mmol, 1,4 M em tolueno/THF) a 0 °C. A reação foi deixada agitar durante 16 horas na temperatura ambiente. A LC-MS mostrou uma razão 1:1 (cetona:álcool), por isso outro equivalente do MeMgBr foi adicionado e a reação foi agitada durante um adicional de 16 horas. A reação bruta foi concentrada e purificada por uma HPLC preparativa C-18 de fase reversa eluindo com ACN-H₂O tendo 0,1 % de ácido acético para fornecer 2-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-propan-2-ol (4 mg, 4 % de rendimento).

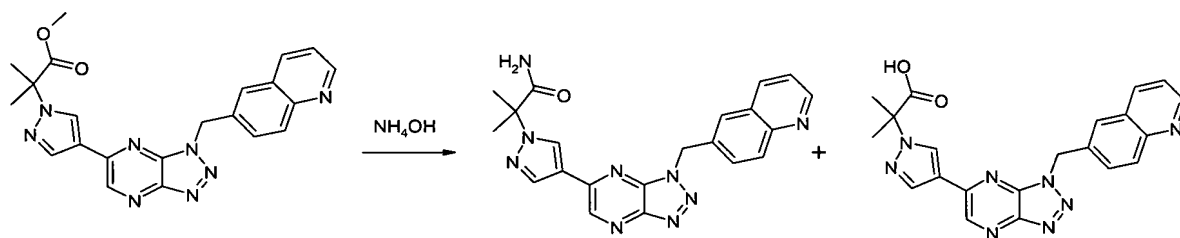
Método 23:



A uma solução de 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanona (150 mg, 0,493 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado acetato de amônio (76 mg, 0,987 mmol). A reação foi agitada durante 2 horas na temperatura ambiente. Cianoboroidreto de sódio (62 mg, 0,987) foi adicionado e a reação foi aquecida a 70 °C durante 16 horas.

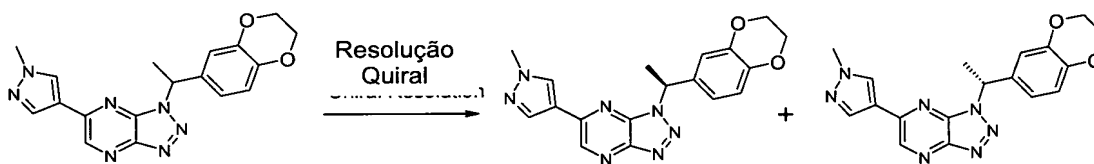
- 5 LC-MS mostrou razão de ~ 1:1 de álcool e amina. A reação foi concentrada e purificada por uma HPLC preparativa C-18 de fase reversa eluindo com ACN-H₂O tendo 0,1 % de ácido acético para fornecer 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanol (70 mg) e 1-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etilamina (20 mg).

Método 24:



- 10 Uma suspensão de éster metílico do ácido 2-Metil-2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propiónico (50 mg, 0,116 mmol) em hidróxido de amônio (2 mL) foi irradiada a 100 °C em um microondas durante 30 min. para fornecer a amida primária e ácido carboxílico (razão 1:1). A reação foi concentrada e purificada por HPLC Dionex para fornecer 2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida (20 mg) e ácido 2-metil-2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propiónico (25 mg).

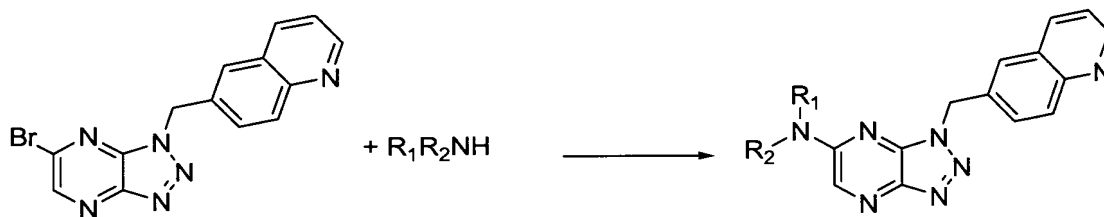
Método 25:



- O 1-[1-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina racêmico foi purificado por uma coluna quiral (coluna Chiralpak
20 IA 4,6 x 250 mm 5u) eluindo com 50 % de MeOH e uma taxa de fluxo de 2,5 uL/min para fornecer 1-[(S)-1-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina com uma rotação óptica de 0,146° em diclorometano (5,6 mg/mL) e 1-[(R)-1-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina com uma rotação óptica de 0,26° em diclorometano (9,32

mg/mL).

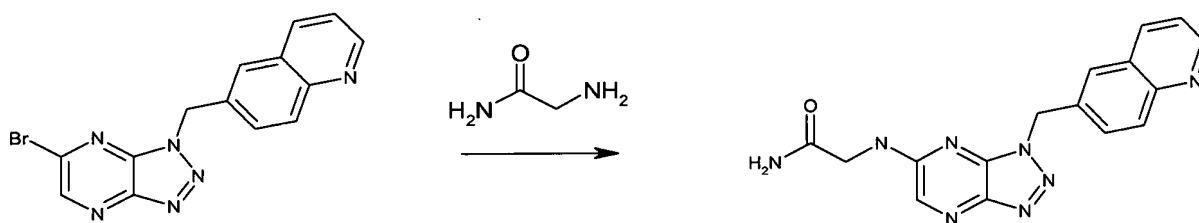
Método 26:



Em uma caixa de luvas, o seguinte foi adicionado a um tubo de reação Personal Chemistry Microwave 2,0 mL: uma barra agitadora triangular, a solução de heteroaleto apropriada em NMP (320 μ L, 80 μ mol, 1,0 eq., 0,25 M), a amina apropriada em NMP (640 μ L, 160 μ mol, 2,0 eq., 0,25 M), e uma solução de TEA em NMP (240 μ L, 120 μ mol, 1,5 eq., 0,5 M). O tubo de microondas foi selado com uma tampa divisória, e no exterior da caixa de luvas, as misturas de reação foram aquecidas em um Personal Química Microonda Synthesizer durante 15 minutos a 80 °C para aminas secundárias e 45 minutos a 80 °C para aminas primárias. As misturas de reação foram transferidas em um tubo de ensaio de 10 x 75 mm. Os tubos de microondas foram lavados com DMF (0,5 mL) e a lavagem de DMF foi combinada com o material originalmente transferido. Os solventes foram removidos, e os resíduos foram reconstituídos em DMSO.

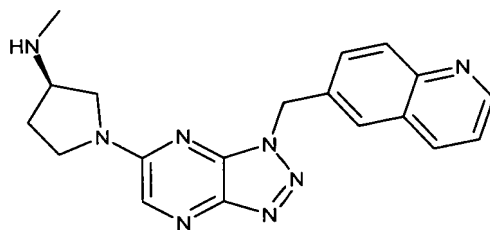
Método 27:

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

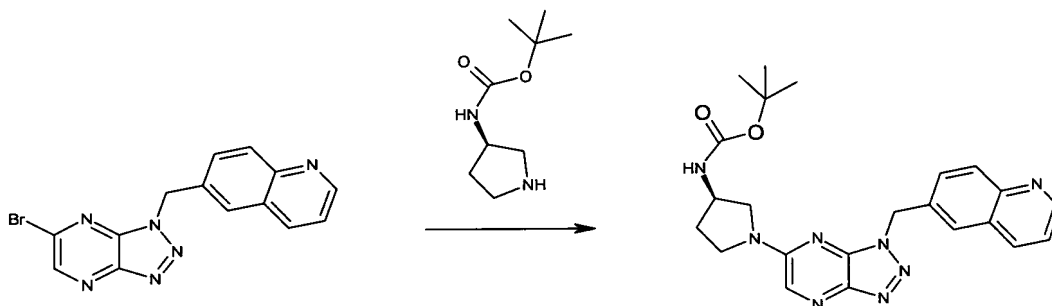


Uma mistura de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, (100, 0,293), trietilamina (123 μ L, 0,879 mmol), cloridreto de aminoacetamida (49 mg, 0,44 mmol) em 2-propanol (3,0 mL) foi aquecida no microondas a 100 °C durante 10 minutos, depois 120 °C durante 10 minutos. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e filtrada. O precipitado foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 12M eluindo com clorofórmio/amônia 7 N em metanol (0,1 a 10 %) para produzir o composto do título (20 mg, 20 %).

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



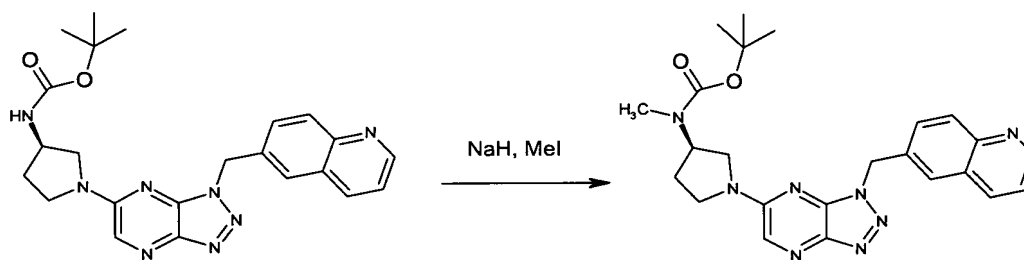
Etapa 1:



Uma mistura de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (200
5 mg, 0,586 mmol), carbonato de potássio (243 mg, 1,76 mmol), e pirrolidin-3-ilcarbamato de
(R)-terc-butila (218 mg, 1,17 mmol) em 2-propanol (6,0 mL) foi aquecida no microondas a
80 °C durante 20 minutos. A mistura foi deixada esfriar e os sólidos foram coletados por
filtração depois purificados por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação
Horizon eluindo com clorofórmio/acetato de etila (25 a 75 %) para produzir 1-(3-(quinolin-6-
10 ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila, (239 mg,
91 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,88 - 1,99 (m, 1 H) 2,10 - 2,22
(m, 1 H) 3,44 (dd, J=11,49, 4,42 Hz, 1 H) 3,61 - 3,73 (m, 3 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 5,91 (s, 2
H) 7,27 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H)
15 7,93 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,33 - 8,38 (m, 1 H) 8,89 (dd,
J=4,29, 1,77 Hz, 1 H).

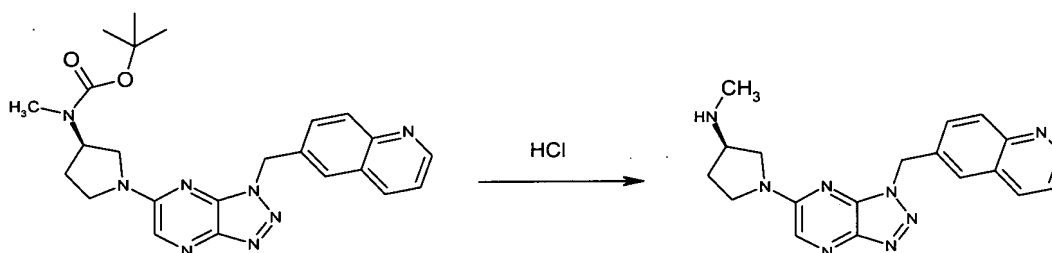
Etapa 2:



A uma solução esfriada (0 °C) de 1-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)pirrolidin-3-ylcarbamato de (R)-terc-butila (111 mg, 0,249 mmol) em tetraidrofurano (2,0 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo mineral, 15 mg, 0,37 mmol). Depois de 30 minutos a 0 °C, uma solução de iodeto de metila (23 uL, 0,37 mmol) em tetraidrofurano (0,5 mL) foi adicionada às gotas durante 15 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente como o banho de gelo derretido, agitada durante a noite, depois extinta adicionando-se água (1,0 mL). O tetraidrofurano foi removido a vácuo e a solução aquosa remanescente foi diluída com acetato de etila (100 mL). A solução orgânica foi lavada com água (20 mL), salmoura (20 mL), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 25S eluindo com clorofórmio/acetona (2 a 20 %) para produzir metil((3R)-1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pirrolidin-3-yl)carbamato de terc-butila (104 mg, 91 %)

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 2,14 - 2,23 (m, 1 H) 2,23 - 2,32 (m, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 3,49 (m, 1 H) 3,54 - 3,64 (m, 1 H) 3,80 - 3,90 (m, 2 H) 4,95 (brn, 1 H) 5,89 (s, 2 H) 7,44 (dd, J=8,08, 4,29 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,13 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,92 (dd, J=4,17, 1,39 Hz, 1 H).

Etapa 3:

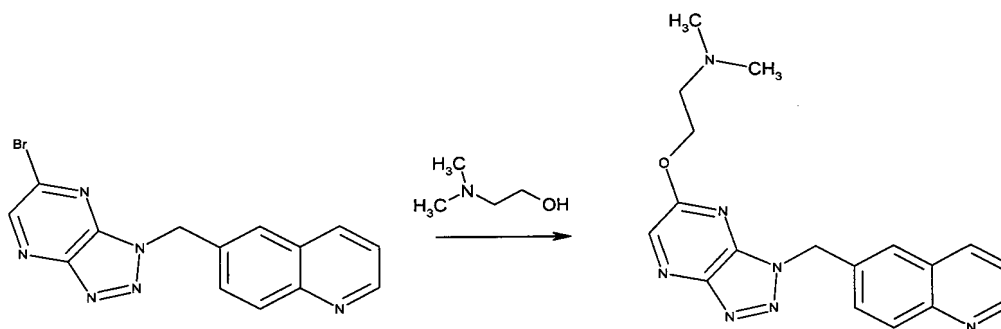


A uma solução esfriada (0 °C) de metil((3R)-1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pirrolidin-3-yl)carbamato de terc-butila (101 mg, 0,219 mmol)

em diclorometano (2,2 mL) foi adicionado ácido clorídrico (4 N em dioxano, 1,10 mL, 4,39 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente como o banho de gelo derretido, agitada durante 3 h, depois diluída com diclorometano (20 mL). A solução orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (5 mL) e separada. A solução aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL) e os orgânicos foram combinados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 12M eluindo com clorofórmio/amônia 7 N em metanol (0,1 a 3,5 %) para produzir o composto do título como a base livre que foi convertida ao sal de ácido diclorídrico (56 mg, 63 %).

10 Método 28:

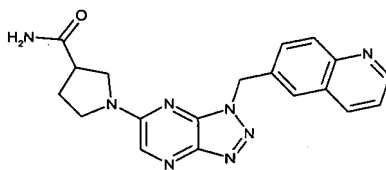
Síntese de N,N-dimetil-2-[[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]óxi]etanamina.



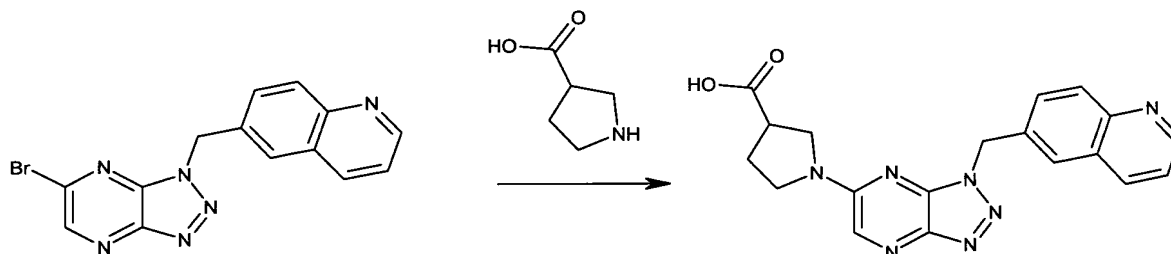
Uma mistura de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, (100, 0,293), trietilamina (123 μ L, 0,879 mmol), N,N-dimetiletanolamina (959 μ L, 0,586 mmol) em n-butanol (3,0 mL) foi aquecida no microondas a 120 °C durante 20 minutos, depois concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 25S eluindo com clorofórmio/amônia 7 N em metanol (0,1 a 5 %) para produzir o composto do título (75 mg, 74 %).

Método 29:

20 Síntese de 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidino-3-carboxamida.



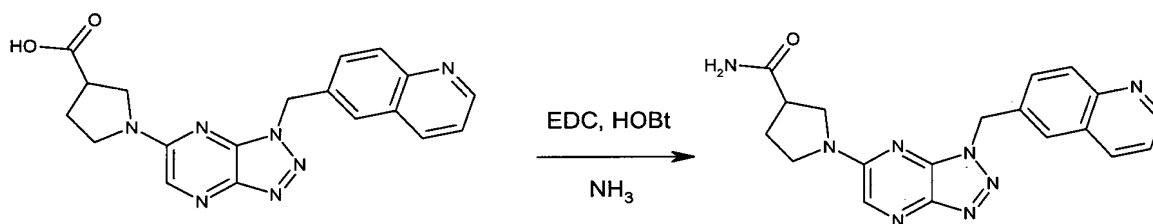
Etapa 1:



Uma mistura de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina, (350 mg, 1,03 mmol), carbonato de potássio (436 mg, 3,16 mmols), e ácido 3-pirrolidina carboxílico (236 mg, 2,05 mmols) em n-butanol (10,0 mL) foi aquecida no microondas a 120 °C durante 60 minutos. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, filtrada, enxaguada com acetato de etila, e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 25S eluindo com clorofórmio contendo 0,1 % de ácido acético/metanol (0,5 a 7 %) para produzir ácido 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidino-3-carboxílico (152 mg, 39 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,72 - 2,81 (m, 1 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 3,77 - 3,87 (m, 1 H) 4,12 - 4,31 (m, 2 H) 4,32 - 4,44 (m, 2 H) 6,51 (s, 2 H) 8,12 (dd, $J=8,34$, 4,29 Hz, 1 H) 8,35 (dd, $J=8,84$, 2,02 Hz, 1 H) 8,53 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 8,59 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,95 (dd, $J=8,34$, 1,01 Hz, 1 H) 9,48 (dd, $J=4,17$, 1,64 Hz, 1 H) 12,97 (s, 1 H).

Etapa 2:

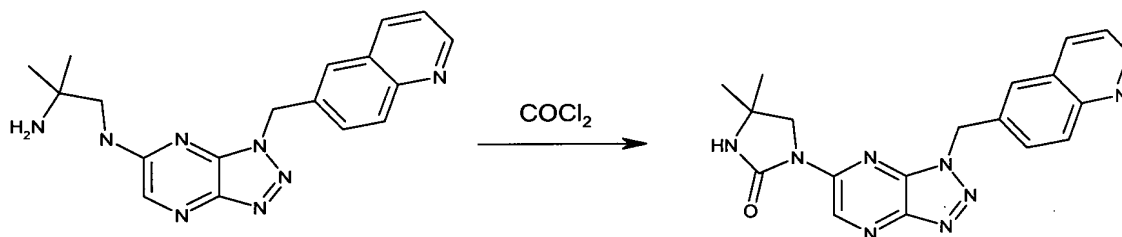


A uma solução de ácido 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidino-3-carboxílico (143 mg, 0,328 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (93 mg, 0,69 mmol) em DMF (4,0 mL) foi adicionado cloridreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (132 mg, 0,690 mmol) seguido por N-metil morfolina (159 μL , 1,31 mmol). A solução resultante foi agitada durante 4 horas na temperatura ambiente depois amônia (7 N em metanol, 234 μL , 1,64 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada durante a noite. À reação foi adicionada mais hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, cloridreto de N-(3-

Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, e N-metil morfolina e a solução foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente, depois amônia (0,5 N em dioxano) foi adicionada. Depois de 6 horas, a solução foi diluída com éter metil terc-butílico (100 mL) e a solução orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 20 mL) e salmoura (20 mL). As camadas aquosas combinadas foram combinadas e liofilizadas. Os sólidos resultantes foram empastados em metanol:clorofórmio 1:1, filtrados e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 40S eluindo com clorofórmio/amônia metanólica 7 N (0,1 a 6 %) para produzir o composto do título como a mistura racêmica (86 mg, 70 %). A mistura foi separada por cromatografia SCF para produzir enantiômeros puros em 100 % de ee (pico 1, 37 %; pico 2, 42 %).

Método 30:

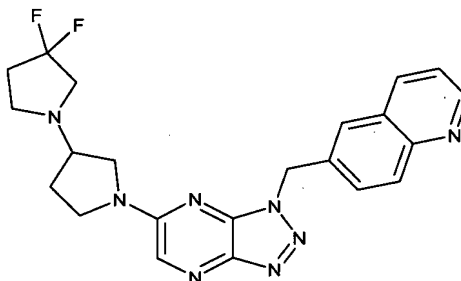
Síntese de 4,4-dimetil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]imidazolidin-2-ona.



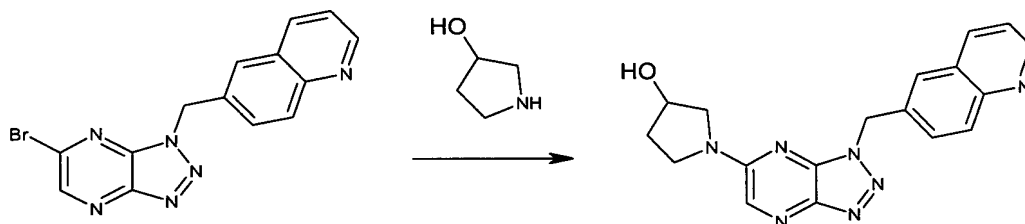
À solução esfriada (0 °C) de 2-metil-N-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]propano-1,2-diamina (80 mg, 0,19 mmol) em THF (2,0 mL) e dimetilacetamida (1,0 mL) foi adicionado fosgênio (20 % em tolueno, 110 μ L, 0,21 mmol). Depois de 1 hora a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 25S eluindo com clorofórmio/acetato de etila (35 a 95 %) para produzir o composto do título (37 mg, 52 %).

Método 31:

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



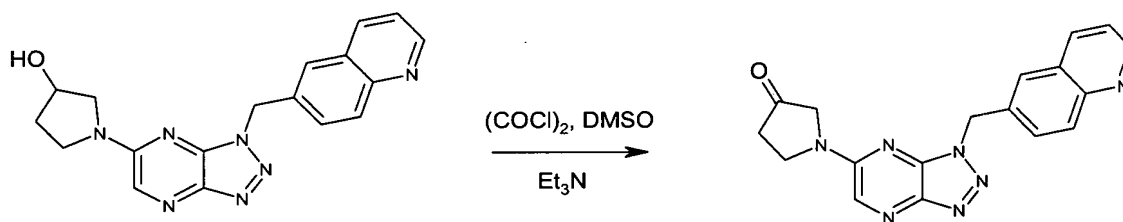
Etapa 1:



Uma mistura de 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina (5,00 g, 14,7 mmols), pirrolidin-3-ol (2,55 g, 29,3 mmols), e trietilamina (4,09 mL, 29,3 mmols) em 2-propanol (32 mL) foi aquecida no microondas durante 30 minutos a 70 °C em dois frascos. As misturas de reação foram combinadas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em três lotes (colunas 2 x 40M e 1 x 40S) eluindo com clorofórmio/metanol (0,1 a 8 %). O sólido resultante foi dissolvido em clorofórmio contendo 0,1 % de metanol (810 mL) e lavado com água e água:salmoura 1:1, seco (MgSO₄), filtrado e concentrado para produzir 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol (5,08 g, 99 %).

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

Etapa 2:

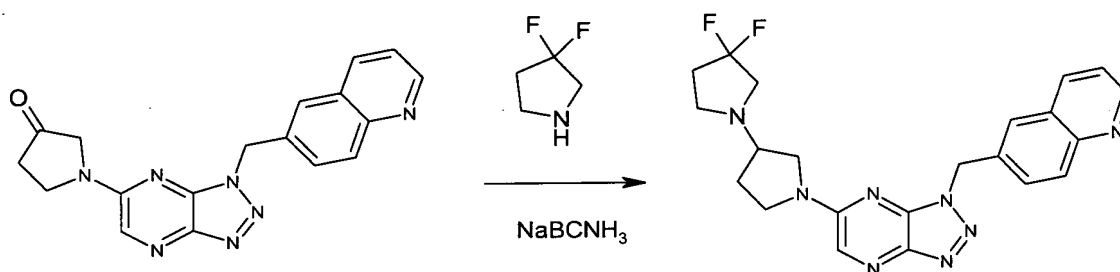


A uma solução resfriada (-78 °C) de cloreto de oxalila (1,5 mL, 17 mmols) em diclorometano (15 mL) foi adicionado dimetilsulfóxido (2,45 mL, 34,5 mmol) às gotas mantendo T < -70 °C. Depois de 30 minutos, uma suspensão de 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol (1,00 g, 2,88 mmols) em diclorometano (35 mL) foi adicionada mantendo T < -70 °C. Depois de 1 hora e 15 minutos, trietilamina (3,61 mL, 25,9 mmols) foi adicionada lentamente, o banho de gelo seco foi removido, e a reação foi agitada durante 2 horas. A reação foi extinta com água (50 mL), diluída com diclorometano (150 mL), e separada. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL) e os

orgânicos foram combinados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 40M eluindo com clorofórmio/metanol (0,5 a 8 %) para produzir 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ona (401 mg, 40 %).

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

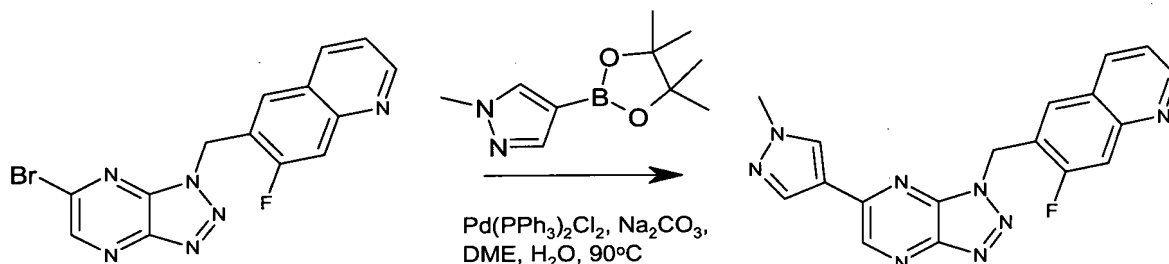
Etapas 3:



10 Uma suspensão de 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ona (50 mg, 0,15 mmol) e 3,3-difluoropirrolidina (42 mg, 0,29 mmol) em tetraidrofurano/metanol/dimetilacetamida (1,0 mL cada) foi aquecida a 80 °C durante 2 horas depois NaBCNH_3 (18 mg, 0,29 mmol) foi adicionado. Depois de 2 horas a solução foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 25S eluindo com clorofórmio/acetona (5 a 50 %) seguido por uma segunda coluna em um cartucho 12M eluindo com clorofórmio/acetato de etila (25 a 100 %) para produzir o composto do título (25 mg, 40 %).

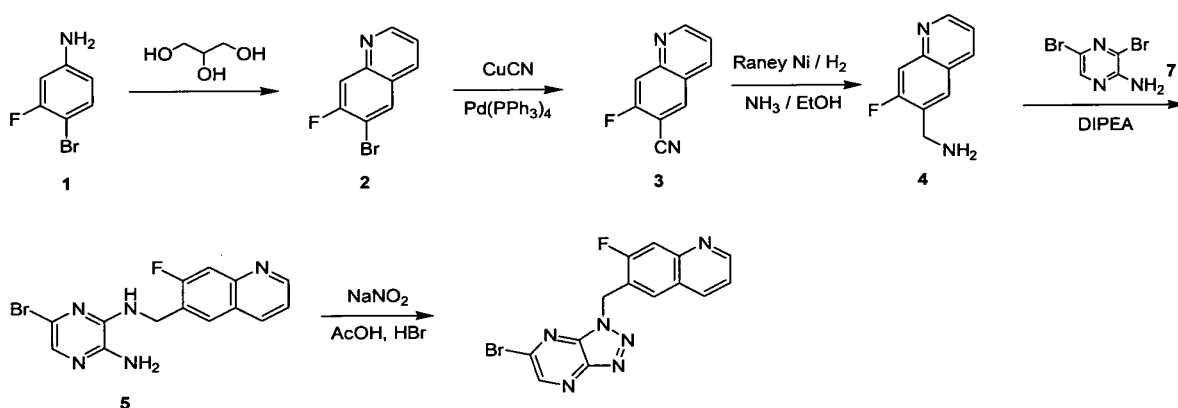
Método 32:

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

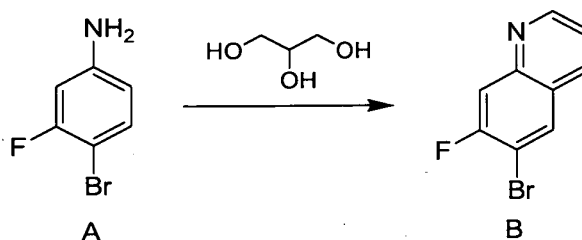


Uma mistura de 6-[(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]-7-fluoroquinolina (200 mg, 0,557 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol (139 mg, 0,668 mmol), e carbonato de sódio (177 mg, 1,67 mmol) em dimetoxietano (4,8 mL) e água (1,2 mL) foi desgaseificada alternando-se entre vácuo e nitrogênio (5 x). Bis(trifenilfosfino)-
 5 paládio(II)cloreto (20 mg, 0,028 mmol) foi adicionado e a mistura foi desgaseificada novamente (3 x). A mistura resultante foi submetida ao refluxo durante 3 horas, esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O precipitado foi empastado em metanol/clorofórmio 1:1, filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em metanol/clorofórmio com ácido trifluoroacético e purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de puri-
 10 ficação Horizon em uma coluna 25M eluindo com clorofórmio/amônia 7 N em metanol (0,1 a 10 %). O sólido resultante foi dissolvido em metanol/clorofórmio e filtrado através de celite para produzir o composto do título (161 mg, 80 %).

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



Etapa 1:

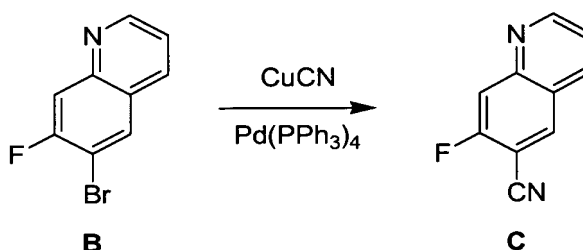


15 Uma mistura do composto A (90 g, 0,60 mol), glicerol (1800 g, 1,9 mol), sulfato ferroso (27 g, 0,0954 mol), nitrobenzeno (99 mL, 0,95 mol) e ácido sulfúrico concentrado (261 mL, 4,77 mols) foi aquecida a 130 °C durante 14 h. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e basificada ao pH próximo a 8 em 28 % de solução de NH₃. A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (1000 mL × 3). As fases orgânicas combinadas

foram evaporadas e o resíduo foi seco a vácuo para produzir o composto B bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, EtOAc/Éter de petróleo = 1:10) para produzir o composto B (56 g, 51,9 %) como um sólido amarelo.

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

Etapa 2:

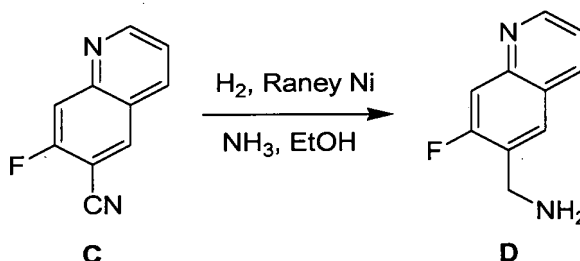


Uma suspensão do composto B (25 g, 0,11 mol) e CuCN (12 g, 0,14 mol) em DMF (400 mL) foi degaseificada passando-se através de N₂, depois Pd(PPh₃)₄ (6,5 g, 0,0056 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 120 °C durante 12 h. A mistura foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e DMF foi evaporado a vácuo. O resíduo foi ver-

10 tido em água (100 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (1000 mL × 2). As fases orgânicas combinadas foram evaporadas e o resíduo foi seco a vácuo para produzir o composto C bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, EtOAc/Éter de petróleo = 1:15) para produzir o composto C (9 g, 47,6 %) como um sólido amarelo.

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

Etapa 3:

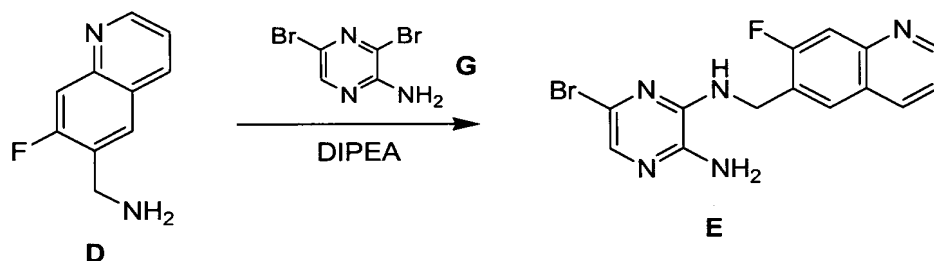


Uma mistura do composto C (18 g, 0,105 mol) e Ni Raney (40 g) em NH₃-EtOH saturado (2 L) foi agitada sob 1 atm de H₂ na temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo para produzir o composto D bruto (17 g, 92,4 %) como um sólido amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

¹H RMN (400 MHz, MeOH): δ 8,726 (s, 1 H), 8,373 (d, 1 H), 7,867 (d, 1 H), 7,506

(d, 1 H), 7,386 (dd, 1 H), 3,966 (s, 2 H).

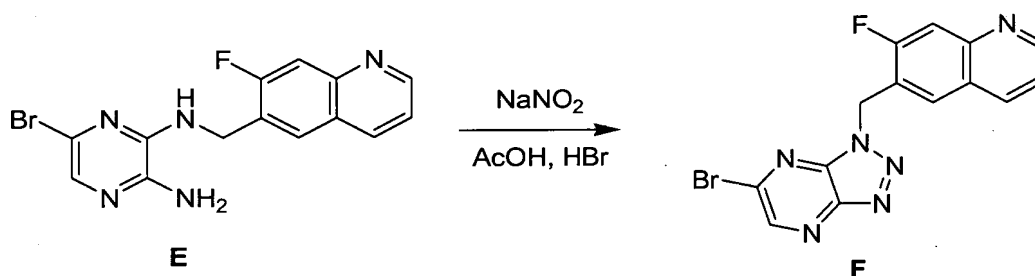
Etapa 4:



Uma mistura do composto D (17 g, 0,0966 mol), composto G (129 g, 0,116 mol) e DIPEA (18,6 mL, 0,106 mol) em DMF (320 mL) foi aquecida a 130 °C durante 14 h. Depois a mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e a DMF foi evaporada a vácuo. O resíduo foi vertido em água gelada e extraído com EtOAc (200 mL × 3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 mL), secas em Na₂SO₄ anidro e concentradas a vácuo para fornecer o composto E bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, EtOAc/Éter de petróleo = 1:5) para produzir o composto E (10 g, 29,8 %) como um sólido amarelo.

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

Etapa 5:

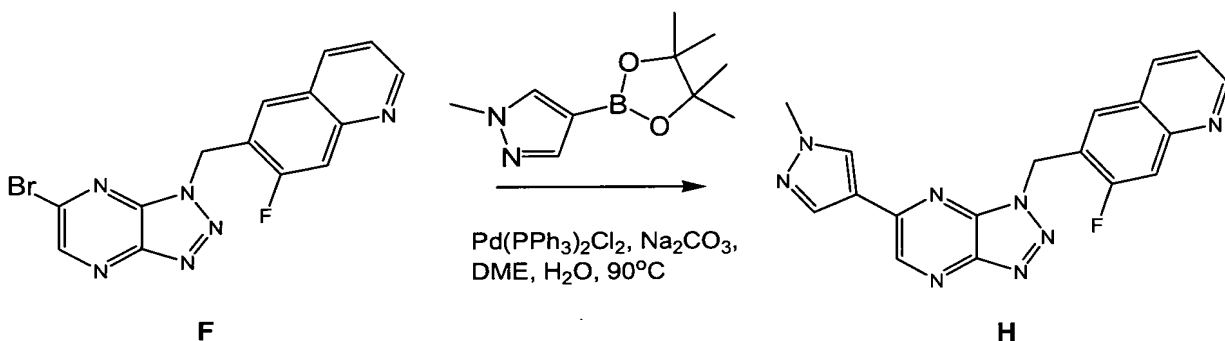


A uma suspensão do composto E (10 g, 0,0288 mol) em AcOH (200 mL) e água (200 mL) foi adicionada às gotas uma solução de NaNO₂ (3 g, 0,0433 mol) em água (5 mL) a 0 °C. Depois da adição, a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 4 h. Depois a mistura foi concentrada a vácuo e HBr (12 mL) foi adicionado à mistura. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi extinta por adição de água (300 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (200 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Na₂CO₃ aq. saturado (200 mL) e salmoura (200 mL), secas em Na₂SO₄ anidro e concentradas a vácuo para produzir o composto F bruto. O composto F bruto foi

pré purificado por intermédio de cromatografia em coluna (gel de sílica, EtOAc/Éter de petróleo = 1:5), e o produto foi lavado com MeOH (20 mL) e seco para produzir F (3,1 g, 30,0 %) como um sólido amarelo.

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

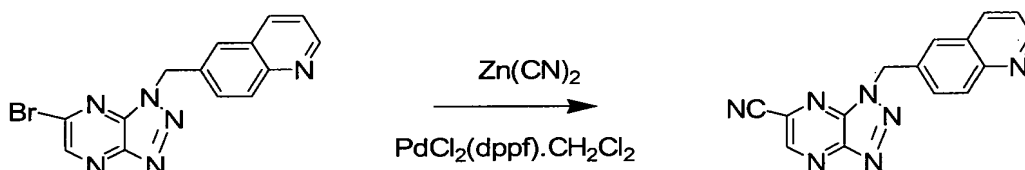
Etapa 6:



Uma mistura de 6-[(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]-7-fluoroquinolina (6) (200 mg, 0,557 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol (139 mg, 0,668 mmol), e carbonato de sódio (177 mg, 1,67 mmol) em dimetoxietano (4,8 mL) e água (1,2 mL) foi desgaseificada alternando-se entre vácuo e nitrogênio (5 x). Bis(trifenilfosfino)paládio(II)cloreto (20 mg, 0,028 mmol) foi adicionado e a mistura foi desgaseificada novamente (3 x). A mistura resultante foi submetida ao refluxo durante 3 horas, esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O precipitado foi empastado em metanol/clorofórmio 1:1, filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em metanol/clorofórmio com ácido trifluoroacético e purificado por cromatografia instantânea usando um sistema de purificação Horizon em uma coluna 25M eluindo com clorofórmio/amônia 7 N em metanol (0,1 a 10 %). O sólido resultante foi dissolvido em metanol/clorofórmio e filtrado através de celite para produzir o composto do título (7) (161 mg, 80 %).

Método 33:

Síntese de 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-carbonitrila

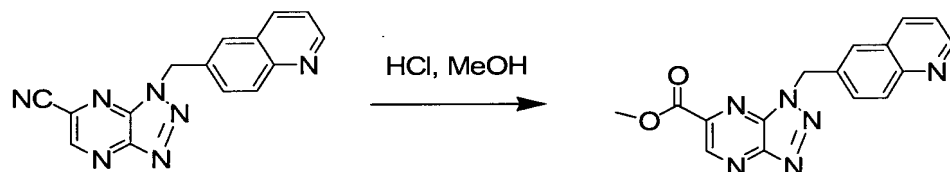


A uma suspensão de 6-[(6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina (1,0 g, 2,93 mmols) em DMAC (70 ml) foi adicionado cianeto de zinco (413 mg, 3,52

mmols). A mistura de reação foi desgaseificada, depois $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (240 mg, 0,29 mmol) foi adicionado seguido com trietilamina (0,828 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi desgaseificada novamente. Depois de aquecer a 85 °C, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e lavada com 5,0 ml de CH_2Cl_2 . Os solventes foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por intermédio de cromatografia em coluna instantânea, eluído com 1 a 3 % de NH_3 7 N em $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para fornecer o produto desejado (740 mg, 88 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,28 (s, 2 H) 7,55 (dd, $J=8,34, 4,29$ Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J=8,72, 2,15$ Hz, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 2 H) 8,33 - 8,37 (m, 1 H) 8,91 (dd, $J=4,04, 1,77$ Hz, 1 H) 9,41 (s, 1 H) APCI ($M_z + 1$) 288,2

Método 34:

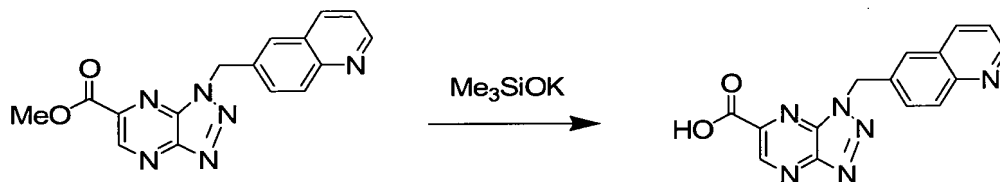
Síntese de 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-carboxilato de metila



A uma suspensão de 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-carbonitrila (280 mg, 0,975 mmol) em MeOH (17 ml), H_2O (1,0 ml), DMSO (0,1 ml) foi saturado com HCl (g) na temperatura ambiente. Depois do refluxo durante 2,5 h, a mistura de reação foi interrompida e os solventes foram removidos sob pressão reduzida para fornecer um sólido branco amarelado que depois foi diluído em CH_2Cl_2 (100 ml) e lavado com NaHCO_3 saturado (7 ml x 3). O aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 (4 x 30 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secas com K_2CO_3 , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por intermédio de cromatografia em coluna instantânea, eluído com 0 a 3 % de NH_3 7 N em $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para fornecer o produto desejado (200 mg, 64 %).

Método 35:

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

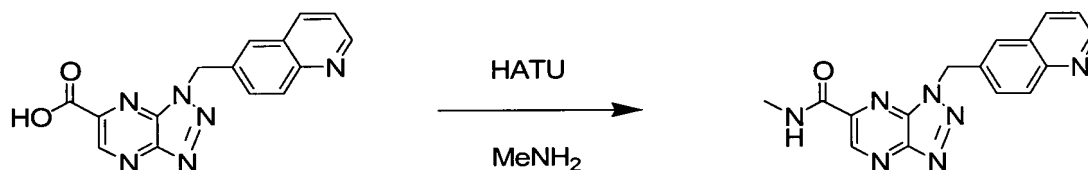


A uma suspensão de 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-

carboxilato de metila (200 mg, 0,624 mmol) em THF (40 ml) esfriado a 5 °C com banho de gelo foi adicionado trimetilsilanoato de potássio (80,1 mg, 0,62 mmol). Depois de agitar durante 20 min. a 5 °C, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em 7 ml de DMAC e purificado por intermédio de coluna de fase reversa, eluído com 5 a 75 % de TFA 0,1 % em H₂O e TFA 0,1 % em ACN para produzir o produto desejado (100 mg, 66 %).

Método 36:

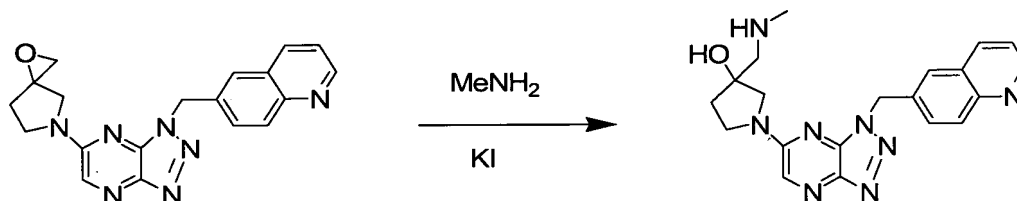
Síntese de N-metil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida



A uma solução de ácido 1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-carboxílico (47 mg, 0,154 mmol) em DMAC (2 ml) e N-metil morfolina (0,202 ml, 1,84 mmol) foi adicionado CDMT (40,4 mg, 0,23 mmol) na temperatura ambiente. Depois de agitar na temperatura ambiente durante 45 min., à mistura de reação, solução 2M de metilamina em THF (0,153 ml, 0,31 mmol) foi adicionada. Depois de agitar na temperatura ambiente durante 16, à mistura de reação HATU (58 mg, 0,15 mmol) foi adicionado. Depois de agitar na temperatura ambiente durante 30 min., à mistura de reação, 0,2 ml de solução 2M de metilamina em THF foi adicionado. Depois de agitar durante 1,2 h na temperatura ambiente a mistura de reação foi interrompida e purificada, como foi por intermédio de fase reversa eluída com 5 a 75 % de TFA 0,1 % em ACN: TFA 0,1 % em H₂O para fornecer o produto desejado (10 mg, 20 %).

Método 37:

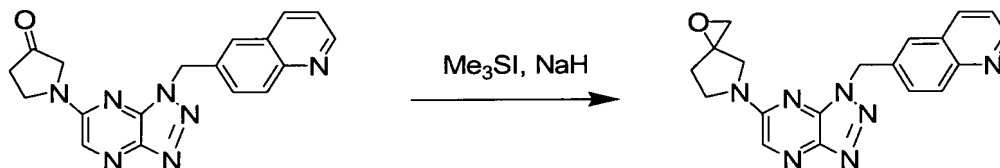
Síntese de 3-[(metilamino)metil]-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol



A uma solução de 6-[[6-(1-oxa-5-azaspiro[2,4]hept-5-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil]quinolina (130 mg, 0,36 mmol) em MeOH:DMSO 2:1 (3 ml) foram adicionados

nados metilamina (24,7 mg, 0,80 mmol) e iodeto de potássio (300,4 mg, 1,81 mmol) na temperatura ambiente. Depois de aquecer a 80 °C durante 3,5 h, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por intermédio de cromatografia em coluna instantânea, eluído com 0 a 5 % de NH₃ 7 N em MeOH:CH₂Cl₂ para fornecer o produto desejado (35 mg, 25 %).

Preparação de 6-[[6-(1-oxa-5-azaspiro[2,4]hept-5-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil]quinolina:



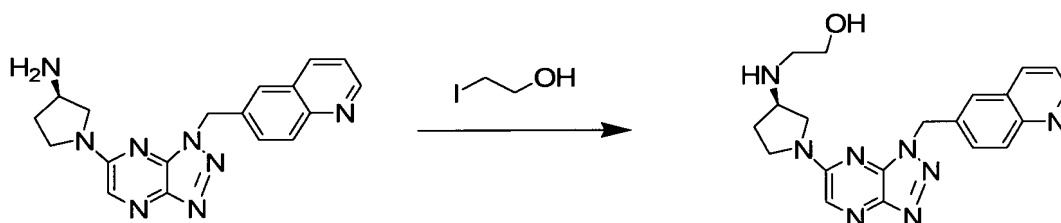
A um frasco de fundo redondo 3N seco em chama ajustado com um termômetro e condensador foi adicionado 95 % de NaH (69 mg, 2,69 mmols) e DMSO anidro (5,0 ml).

Depois de agitar durante 2 min. na temperatura ambiente e 70 °C durante 45 min., a mistura de reação foi esfriada a 3 °C e uma solução de iodeto de trimetilsulfônio (504,1 mg, 2,47 mmols) em DMSO (3,6 ml) foi adicionada. Depois de agitar durante 30 min. a 3 °C, à mistura de reação, uma suspensão de 1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ona (200 mg, 0,58 mmol) em THF:DMSO 1:1 (16 ml) foi adicionada às gotas.

Depois de agitar a 0 °C durante 3 h, a mistura de reação foi vertida em água esfriada em gelo (15 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (4 x 60 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por intermédio de cromatografia em coluna instantânea, eluído com 10 % de MeOH:CH₂Cl₂ para fornecer o produto desejado (130 mg, 63 %).

Método 38:

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

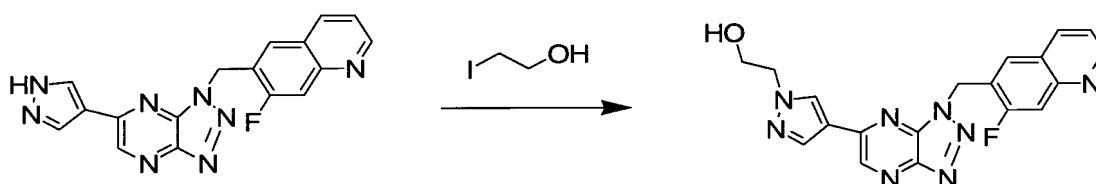


A uma solução de {(3R)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butila (300 mg, 0,672 mmol) em DMF anidro (2,0 ml) foi

adicionado 95 % de NaH (25,4 mg, 1,01 mmol). Depois de agitar na temperatura ambiente durante 10 min., à mistura de reação, foi adicionado iodoetanol (288,9 mg, 1,68 mmol). Depois de agitar a 70 °C durante 16 h, à mistura de reação, foi adicionado iodoetanol (288,9 mg, 1,68 mmol). Depois de agitar a 90 °C durante 7 h, 105 °C durante 32 h, a mistura de reação foi extinta com água e filtrada. O eluente foi extraído com EtOAc:tolueno 2:1 (2 x 30 ml). A camada orgânica foi seca com K₂CO₃, filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 ml) e TFA (0,5 ml) e MeOH (1 gota com pipeta) foram adicionados. Depois de agitar na temperatura ambiente durante 16 h, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo resultante foi purificado por intermédio de coluna de fase reversa, eluído com TFA 0,1 % em CAN: água para fornecer o produto desejado (1,6 mg).

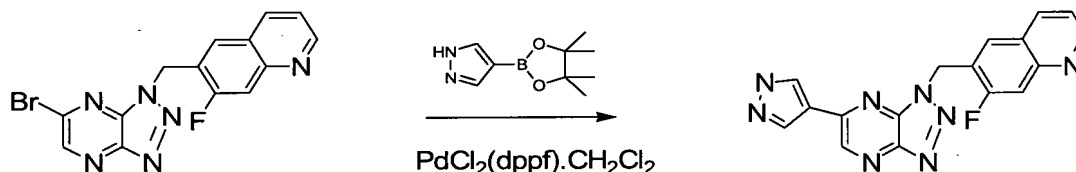
Método 39:

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



7-fluoro-6-[(6-(1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina (95 mg, 0,274 mmol), 2-iodoetanol (378 mg, 2,198 mmols), K₂CO₃ (75,8 mg, 0,548 mmol), DMAC (95 ml) foram combinados e aquecidos em microondas a 120 °C durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo resultante foi purificado por intermédio de cromatografia em coluna instantânea, eluído com 0 a 5 % de MeOH:CH₂Cl₂ para fornecer o produto desejado como um sólido (33,9 mg, 31 %).

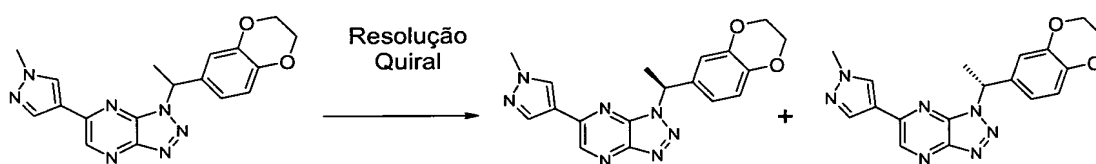
Preparação de 7-fluoro-6-[(6-(1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]-quinolina



A uma suspensão de 6-[(6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]-7-fluoroquinolina (250 mg, 0,696 mmol) e éster terc-butilico do ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (225 mg, 0,766 mmol) em dimetoxietano (8,0 ml) foi adicionado CsF (317 mg, 2,09 mmols) e água (1,05 ml) na temperatura ambiente.

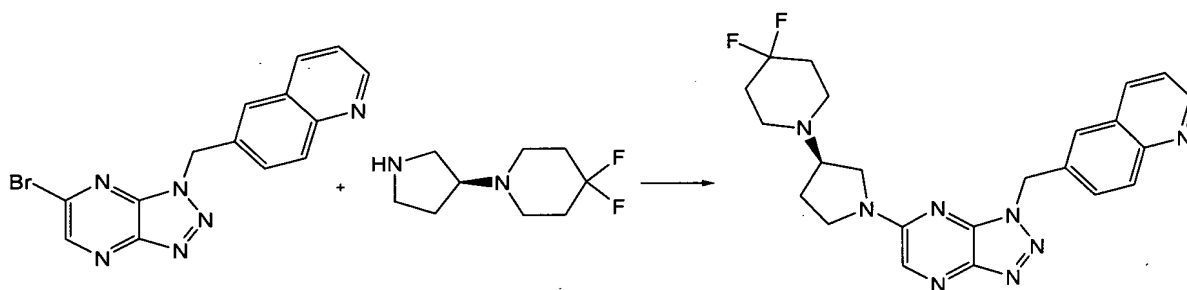
Depois de degaseificado várias vezes, à suspensão, o complexo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodiclouro paládio (II) 1:1 com CH₂Cl₂ (25,5 mg, 0,04 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi degaseificada novamente. Depois de agitar a 85 °C durante 16 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água (10 ml) e filtrada. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) EtOAc (1 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi seca com K₂CO₃ filtrado e esta combinada com o sólido filtrado inicialmente, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por intermédio de cromatografia em coluna instantânea, eluído com 0 a 7 % de CH₂Cl₂:MeOH para fornecer o produto desejado (220 mg, 91 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,18 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 2 H) 7,84 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,41 - 8,46 (m, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,92 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H).

Método 40



O 1-[(S)-1-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina racêmico foi purificado por uma coluna quiral (coluna Chiralpak IA 4,6 x 250 mm 5u) eluindo com 50 % de MeOH e uma taxa de fluxo de 2,5 uL/min para fornecer 1-[(S)-1-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina com uma rotação óptica de 0,146° em diclorometano (5,6 mg/mL) e 1-[(R)-1-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina com uma rotação óptica de 0,26° em diclorometano (9,32 mg/mL).

Método 41

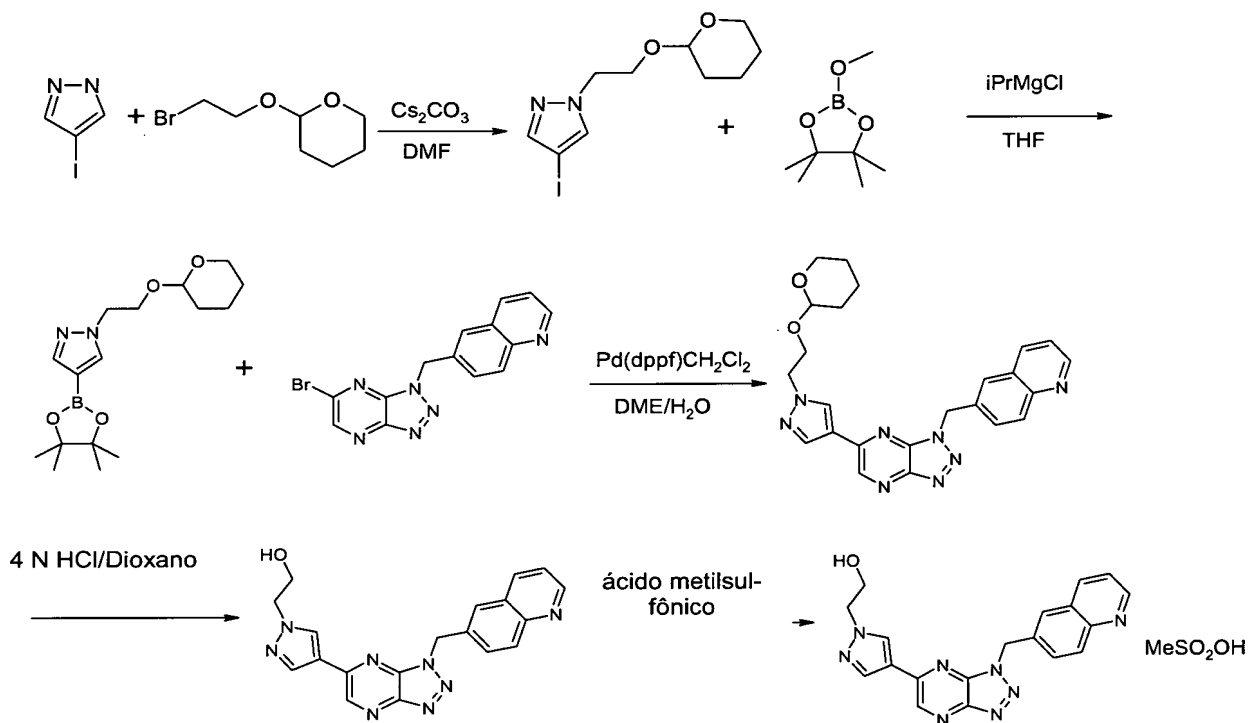


A uma solução de 6-[(6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina

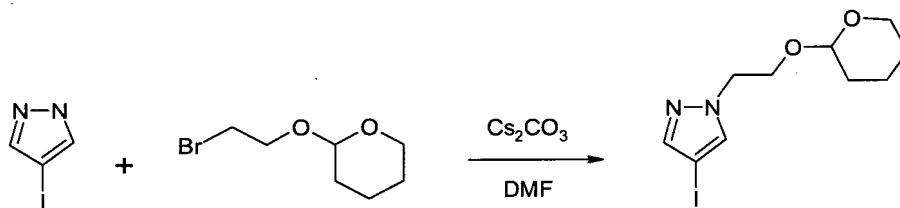
(100 mg, 0,29 mmol) em DMF anidro (2,0 ml) foi adicionado 4,4-difluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]piperidina (61,2 mg, 0,32 mmol) e K_2CO_3 (202,5 mg, 1,46 mmol). Depois de agitar a 100 °C durante 16 horas a mistura de reação foi filtrada e o resíduo resultante foi purificado usando coluna de fase reversa, eluída com acetonitrila em água e ácido trifluoroacético. O

5 composto do título foi obtido como um sólido (80,4 mg).

Método 42



Etapa 1:

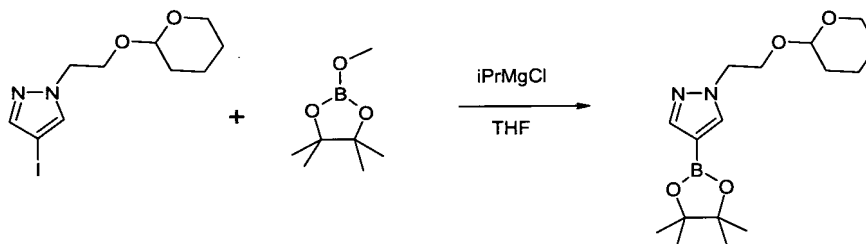


Em um frasco de fundo redondo foi adicionado 4-iodopirazol (10,22 g, 52,70 mmols), CS_2CO_3 (20,6 g, 63,2 mmols), e DMF anidro (100 mL). A suspensão foi agitada a

10 23 °C durante 5 min. 2-(2-Bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano (9,95 mL, 63,2 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada a 70 °C durante 16 horas. Depois de resfriar, EtOAc (100 mL) e água (100 mL) foram adicionados à reação. A camada orgânica foi coletada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram

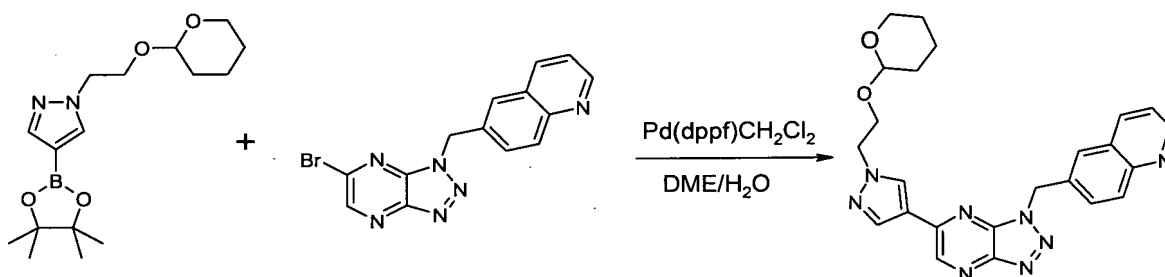
lavadas com água (3 x 100 mL), secas em Na₂SO₄, e concentradas para produzir óleo marrom escuro. O produto bruto foi purificado em uma coluna em gel de sílica eluindo com acetato de etila e hexanos para fornecer 4-iodo-1-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-pirazol como óleo amarelo (14,78 g, 87 % de rendimento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 4,47 - 4,56 (m, 1 H) 4,25 - 4,35 (m, 2 H) 3,81 - 3,96 (m, 1 H) 3,66 - 3,75 (m, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, J=2,83 Hz, 1 H) 3,32 - 3,40 (m, 1 H) 1,34 - 1,71 (m, 6 H).

Etapa 2:



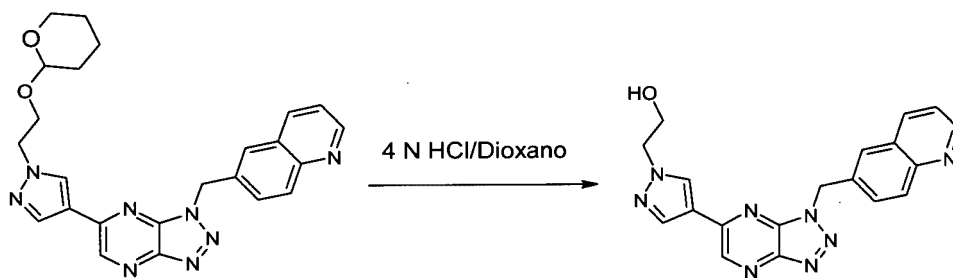
A uma solução de 4-iodo-1-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-pirazol (1,0g, 3,1 mmols) em THF anidro (8 mL) foi adicionado iPrMgCl (2 M em THF, 3,10 mL, 6,21 mmols) a 0 °C gota a gota sob nitrogênio. A reação foi agitada durante 1 hora a 0 °C sob nitrogênio. À solução foi adicionado 2-metóxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,736 g, 4,66 mmols) a 0 °C e a solução amarela resultante foi deixada agitar durante 1 hora na temperatura ambiente sob nitrogênio. A reação foi extinta com solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). EtOAc (50 mL) e solução de NH₄Cl aquosa saturada (10 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL), seca em Na₂SO₄, e concentrada para fornecer o produto bruto como óleo amarelo. O óleo foi purificado em uma coluna em gel de sílica eluindo com EtOAc e hexanos para fornecer 1-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como óleo claro (800 mg, 80 % de rendimento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (s, 1 H) 4,48 - 4,54 (m, 1 H) 4,26 - 4,33 (m, 2 H) 3,86 - 3,90 (m, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,33 - 3,39 (m, 1 H) 1,33 - 1,70 (m, 6 H) 1,24 (s, 12 H).

Etapa 3:



A uma solução de 6-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (845 mg, 2,48 mmols) em DME (16 mL) foi adicionado 1-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (800 mg, 2,48 mmols) e Cs_2CO_3 (2,42 g, 7,43 mmols) em H_2O (4 mL). A mistura de reação foi desgaseificada e carregada com nitrogênio por três vezes. O catalisador de paládio $\text{Pd}(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (101 mg, 0,124 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi desgaseificada e carregada com nitrogênio por três vezes, e agitada durante 16 horas a 80 °C sob nitrogênio. A mistura de reação depois foi filtrada em uma almofada de Celite, e lavada com EtOAc (50 mL) e água (25 mL). O filtrado foi extraído com EtOAc (3 x 50 mL). Os orgânicos foram secos em Na_2SO_4 , filtrados, e concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado com uma cromatografia em coluna em gel de sílica Biotage (40+S, 0 a 50 % EtOAc/Hexanos CV 5 (volume da coluna), 50 a 100 % EtOAc/Hexanos CV 10, 100 % EtOAc CV 10) para fornecer 6-(6-{1-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (910 mg, 81 % de rendimento) como um sólido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1 H) 8,82 - 8,95 (m, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,28 - 8,45 (m, 2 H) 7,92 - 8,08 (m, 2 H) 7,77 - 7,90 (m, 1 H) 7,53 (dd, $J=8,29$, 4,14 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 4,49 - 4,62 (m, 2 H) 4,30 - 4,47 (m, 2 H) 3,91 - 4,00 (m, 1 H) 3,67 - 3,87 (m, $J=5,46$ Hz, 1 H) 3,47 - 3,60 (m, 1 H) 3,35 - 3,42 (m, 1 H) 1,48 - 1,66 (m, 2 H) 1,32 - 1,45 (m, 3 H).

Etapa 4:

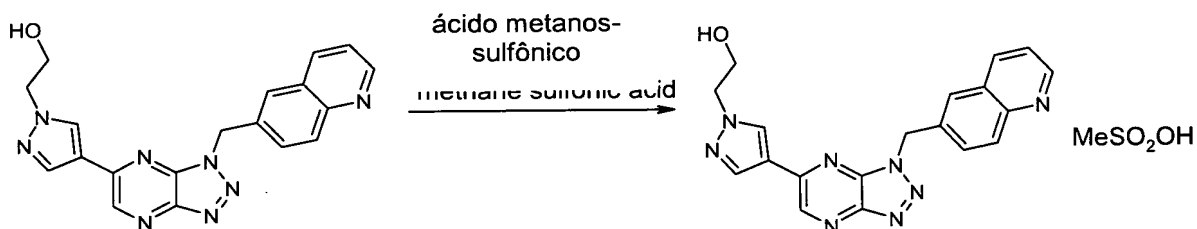


A uma solução de 6-(6-{1-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina (780 mg, 1,71 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi adicionada a solução de dioxano HCl anidro às gotas (4 N, 1,07 mL, 4,27 mmols). Um sólido branco foi separado por precipitação. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora e a LCMS mostrou a conclusão da reação. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em água destilada (15 mL). A solução foi ajustada ao pH 7 com Na_2CO_3 . Um sólido branco amarelado foi deixado repousar, filtrado, lavado com água, e seco em um alto vácuo durante 1 hora. O sólido foi recristalizado a partir de EtOH (50 mL) para fornecer 2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol (400, 63 % de rendimento) como um sólido cristalino branco com um ponto de fusão de 222 °C. ^1H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1 H) 8,89 (dd, $J=4,14$, 1,70 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,37 (dd, $J=8,38$, 1,04 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 2 H) 7,82 (dd, $J=8,67$, 2,07 Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J=8,29$, 4,14 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 4,96 (t, $J=5,27$ Hz, 1 H) 4,24 (t, $J=5,46$ Hz, 2 H) 3,78 (q, $J=5,46$ Hz, 2 H).

5

Etapa 5:



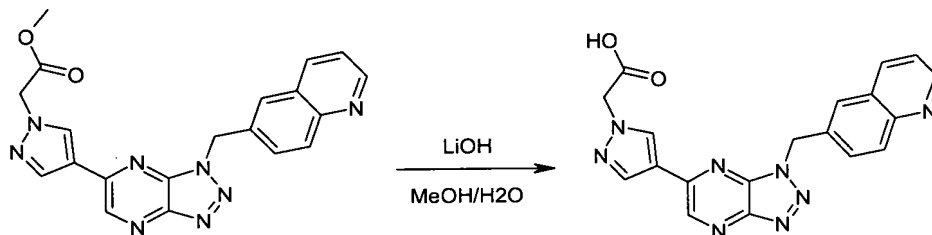
10

Em um frasco de Erlenmeyer (500 mL) contendo 2-[4-(3-quinolin-6-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)-pirazol-1-yl]-etanol (3,76 mmols, 1,469 g) foi adicionado EtOH (180 mL). A solução foi aquecida até a ebulição ser iniciada (nem todo o sólido foi dissolvido), e uma solução de etanol recém preparada de ácido metanossulfônico (1,28 M, 3,09 mL, 3,95 mmols) foi adicionada. Uma solução clara foi obtida depois da adição de ácido. A solução depois foi aquecida à ebulição, e esfriada naturalmente até a temperatura ambiente com agitação durante a noite. Os cristais pequenos começaram a se formar depois de esfriar cerca de 5 minutos. Depois de agitar durante a noite na temperatura ambiente, o sólido cristalino foi filtrado, lavado com quantidade pequena de etanol, e seco sob alto vácuo durante 3 horas. Um sólido cristalino branco foi obtido (1,623 g, 92 % de rendimento); ponto de fusão: 202 a 203 °C. Análise Elementar: Calc: C-51,28 %, H 4,30 %, N 23,92 %; Encontrado: C-51,27 %, H-4,32 %, N 24,04 %; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1 H) 9,12 (d, $J=4,71$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 2 H) 7,98 - 8,09 (m, 1 H) 7,83 (dd, $J=8,48$, 4,71 Hz, 1 H) 6,22 (s, 2 H) 4,24 (t, $J=5,27$ Hz, 2 H) 3,79 (t, $J=5,37$ Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H).

15

20

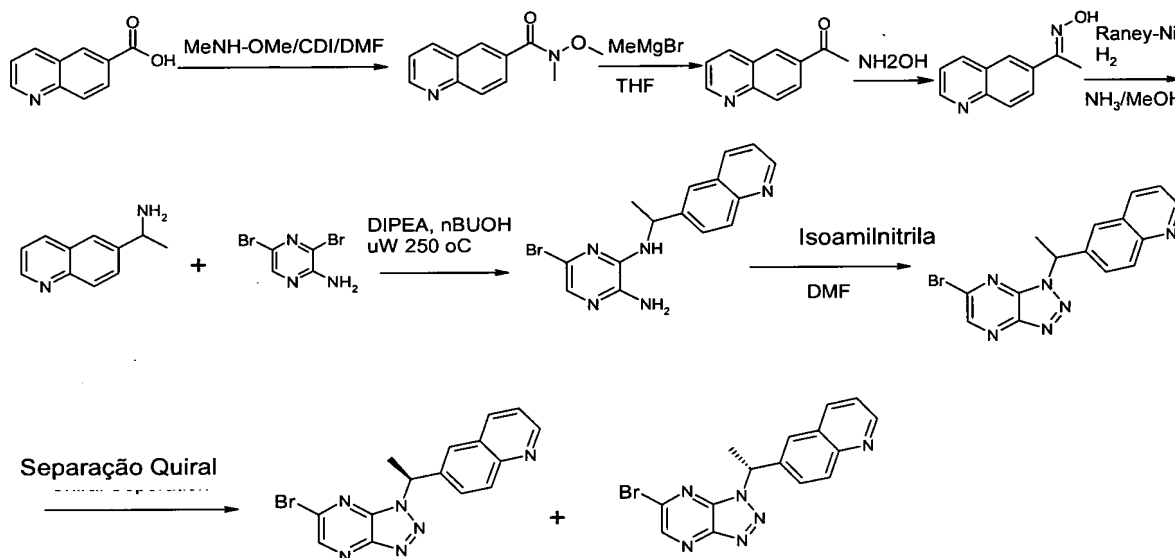
Método 43



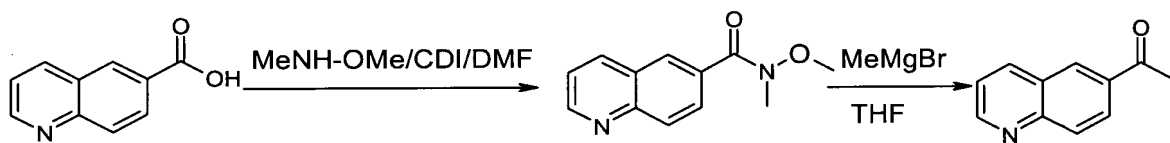
A uma solução de éster metílico do ácido [4-(3-quinolin-6-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)-pirazol-1-yl]-acético (242 mg, 0,60 mmol) em MeOH (4 mL)

foi adicionada uma solução recém preparada de LiOH (72 mg, 3,02 mmols) em água (1 mL). A reação foi agitada durante 16 horas na temperatura ambiente. A suspensão branca depois foi neutralizada ao pH 7 com HCl 1 N, e um sólido branco separado por precipitação. O sólido foi filtrado, lavado com água, e seco sob um alto vácuo durante 16 horas para produzir ácido [4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-acético (131 mg, 56 % de rendimento).

Método 44



Etapa 1:

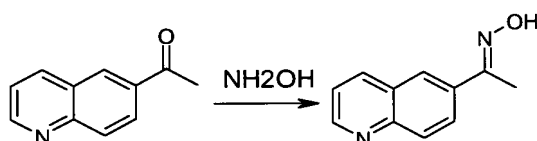


A uma solução de ácido quinolino-6-carboxílico (10 g, 57,75 mmols) em DMF (200 mL) foi adicionado carbonildiimidazol (10,3 g, 62,5 mmols) sob nitrogênio. A reação foi agitada durante 1 hora. À solução foi adicionada N,O-dimetilhidroxilamina (5,6 g, 57,75 mmols), e a reação foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi diluída com EtOAc (150 mL) e água (150 mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (5 x 100 mL). Os orgânicos foram combinados e lavados com água (3 x 100 mL), salmoura (2 x 100 mL), secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados para fornecer metóxi-metil-amida do ácido quinolino-6-carboxílico (11,97 g, 97 % de rendimento).

A uma solução de metóxi-metil-amida do ácido quinolino-6-carboxílico (11,97 g, 55,35 mmols) em THF anidro (200 mL) foi adicionado MeMgBr (1,5 M em THF, 55 mL, 83

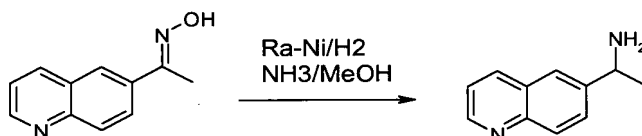
mmols) a 0 °C sob nitrogênio. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 16 horas. NH₄Cl saturado (20 mL) foi adicionado para extinguir a reação. A solução de reação depois foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados para fornecer 1-quinolin-6-il-etanona (9,2 g, 97 % de rendimento).

Etapa 2:



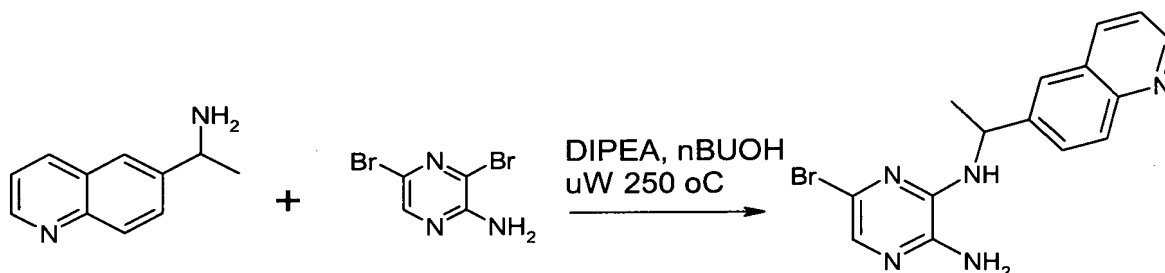
A uma suspensão de cloridreto de hidroxilamina em EtOH (150 mL) foi adicionada uma suspensão de NaOH (2,4 g, 59,7 mmols) em EtOH (25 mL). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 15 minutos. O cloridreto de sódio precipitado foi separado por filtração. Uma solução de 1-quinolin-6-il-etanona (9,3 g, 54,25 mmols) em EtOH (150 mL) foi adicionada. A solução de reação foi agitada durante 16 horas na temperatura ambiente. EtOH foi removido a vácuo para fornecer 1-quinolin-6-il-etanona oxima (10,1 g, > 99 % de rendimento).

Etapa 3:



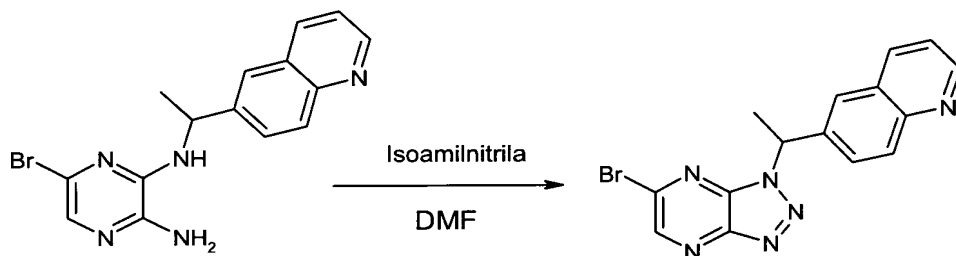
A uma solução de 1-quinolin-6-il-etanona oxima (4,54 g, 24,4 mmols) em EtOH (50 mL) foi adicionada solução de metanol de NH₃ (7 N, 12 mL, 80 mmols). Uma pasta fluida de Níquel Raney (lavada 3 x com EtOH) cerca de 2 g foi adicionada seguido por um balão de hidrogênio cheio. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas sob balão de hidrogênio cheio. A mistura de reação foi filtrada em uma almofada de celite e o líquido precursor foi concentrado para fornecer 1-quinolin-6-il-etilamina quantitativo (4,1 g).

Etapa 4:



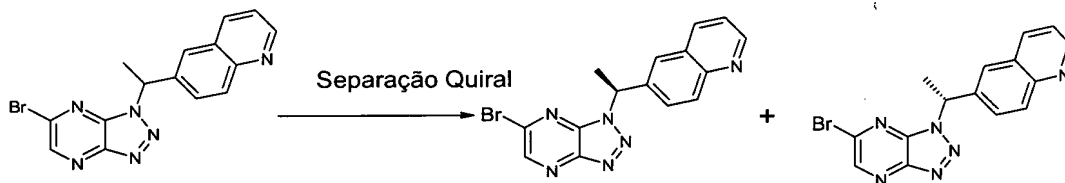
A uma solução de 2-amino-dibromopirazina (5,1 g, 20 mmols) e 1-quinolin-6-il-etilamina (3,43 g, 20 mmols) em n-BuOH (5 mL) foi adicionada DIPEA (10,5 mL, 60 mmols). A reação foi irradiada em um microondas a 225 °C durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna Biotage 40+M 0 a 50 % EtOAc:Hexanos (volume da coluna 7), 50 a 100 % (volume da coluna 10), e EtOAc com 10 % de MeOH para fornecer 5-bromo-N³-(1-quinolin-6-il-etil)-pirazino-2,3-diamina (2,1 g, 66 %).

Etapa 5:



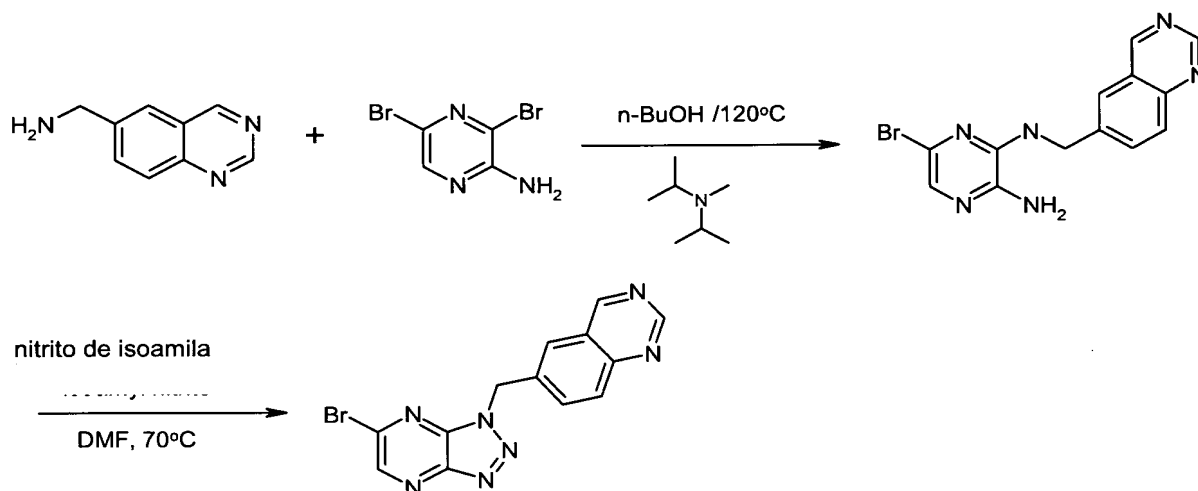
A uma solução do 5-bromo-N³-(1-quinolin-6-il-etil)-pirazino-2,3-diamina em DMF anidro (25 mL) foi adicionada isoamilnitrila (0,98 mL, 1,2 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C durante 5 min., depois o banho de gelo foi removido e deixado agitar na temperatura ambiente durante 5 min. A reação depois foi aquecida a 70 °C durante 1 hora, esfriada e extinta com solução aquosa saturada de Na₂SO₃ (10 mL). Água (50 mL) e EtOAc (50 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (4 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃ (50 mL) e água (3 x 50 mL), secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados para fornecer 6-[1-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolína (1,56 g, 72 % de rendimento).

Etapa 6:



6-[1-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolína racêmico foi purificado em uma coluna SFC quiral usando MeOH e CO₂ líquido como sistema de eluição para fornecer 6-[(R)-1-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolína com um [α]_D de +204,94°, e 6-[(S)-1-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-etil]-quinolína com um [α]_D de -212,73°.

Método 45



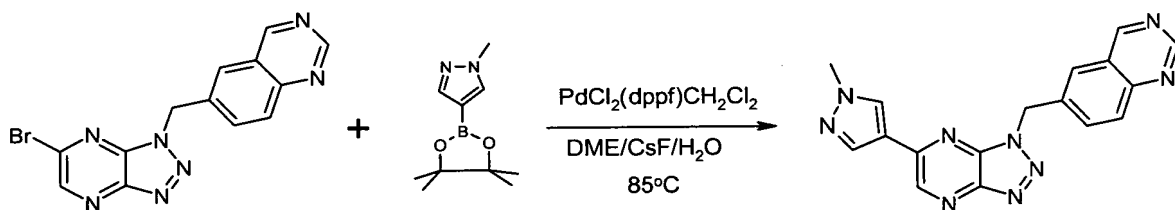
Etapa 1:

À solução de C-quinazolin-6-il-metilamina (1,2 g, 7,916 mmols) e 2,06 g de 3,5-dibromo-pirazina-2-ilamina (2,06 g, 7,916 mmols) em n-BuOH (18 mL) foi adicionado diisopropiletilamina (7,0 mL, 40 mmols) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida até 120 °C durante dois dias sob nitrogênio. A reação foi resfriada, n-BuOH é evaporado diretamente por intermédio de evaporador rotatório, seguido por purificação por intermédio de uma coluna em gel de sílica para obter 5-Bromo-N*3*-quinazolin-6-ilmetil-pirazino-2,3-diamina (1,02 g, 42 % de rendimento).

Etapa 2:

À solução de 5-bromo-N*3*-quinazolin-6-ilmetil-pirazino-2,3-diamina (1,02 g) em DMF anidro (12 mL) foi adicionado nitrito de isoamila (0,5 mL, 1,2 eq) a 0 °C às gotas. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada durante 5 minutos na temperatura ambiente, depois a 70 °C durante três horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e extinta por 3 ml de Na₂SO₃ Saturado. Um precipitado foi formado, e filtrado. O líquido precursor foi extraído com acetato de etila (2 x 200 ml) duas vezes, e os extratos combinados foram lavados duas vezes por NaHCO₃ Saturado (2 x 100 ml), secos em Na₂SO₄, e concentrados para obter o produto bruto que foi dissolvido em MeOH (10 ml), e um precipitado foi formado. O sólido foi filtrado para obter 6-(6-Bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinazolina (0,112 g, 13 % de rendimento).

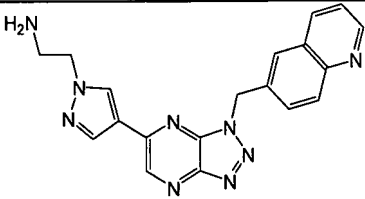
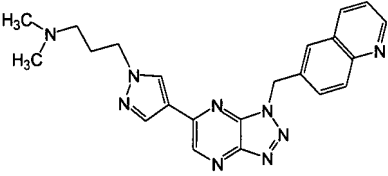
Método 46

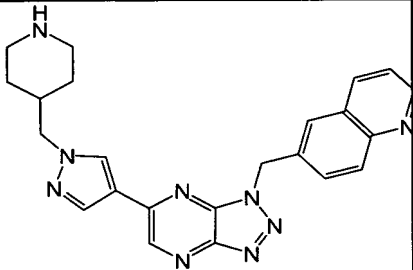
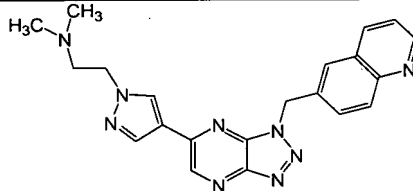


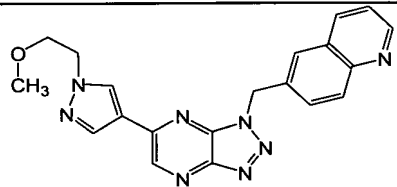
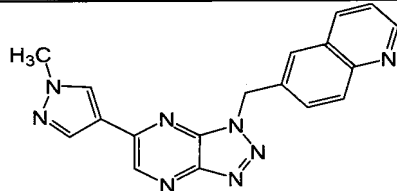
À solução de 6-(6-bromo-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinazolina (100 mg, 0,32 mmol) e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (130 mg, 0,6 mmol) em 5 ml de DME foi adicionado uma solução recém preparada de Cs_2CO_3 (306,9 mg, 0,96 mmol) em água (0,45 mL) e o catalisador $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (13 mg, 0,15 mmol). A mistura foi desgaseificada e carregada com nitrogênio por três vezes, depois foi aquecida a 85 °C durante a noite. O solvente foi evaporado diretamente, e o produto bruto foi colocado em suspensão em CH_2Cl_2 (5 mL) e filtrado. O líquido precursor foi concentrado, e MeOH (2 mL) foi adicionado. A suspensão foi filtrada, e o sólido depois foi lavado por éter (2 x 10 ml) para obter o produto (37 mg, 37 % de rendimento).

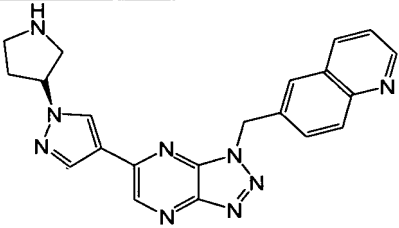
Tabela 3

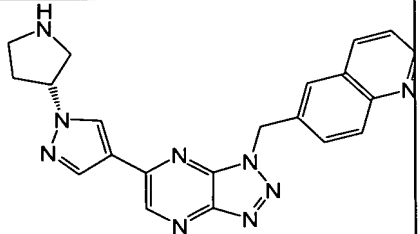
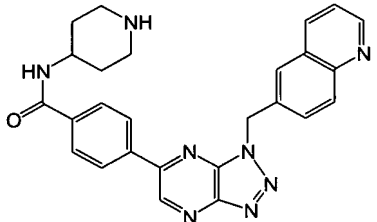
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
1		6-((6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolína	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,93 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,42 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,85 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 5,47 - 5,57 (m, 1 H), 4,35 - 4,47 (m, 4 H). LC-MS 383.	1

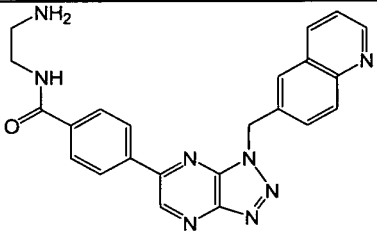
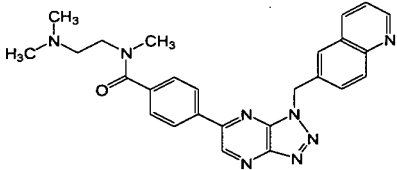
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
2		2-(4-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethan-1-yl)-1H-imidazole	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (s, 1 H), 8,92 (dd, J = 4,29, 1,77 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,91 (s, 2 H), 7,84 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,34, 4,29 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 4,45 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 3,29 - 3,38 (m, 3 H). LC-MS 371.	1
3		N,N-dimetil-3-(4-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-yl)-1H-imidazole	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,47 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,94 (dd, J = 4,29, 1,77 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,72, 1,89 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,34, 4,29 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 4,30 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 3,07 (dt, J = 10,55, 5,21 Hz, 2 H), 2,77 (d, J = 4,55 Hz, 6 H), 2,16 - 2,25 (m, 2 H). LC-MS 413.	1

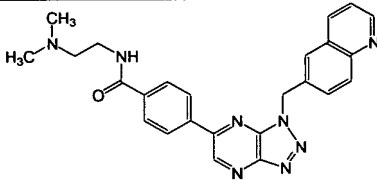
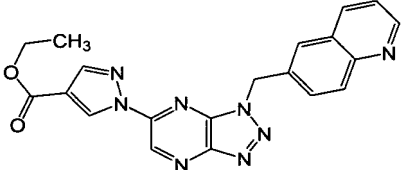
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
4		6-((6-(1-(piperidin-4-ylmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 8,99 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,53 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,24 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,90 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 4,17 (d, J=6,82 Hz, 2 H), 3,26 (d, J=12,38 Hz, 2 H), 2,80 - 2,91 (m, 2 H), 2,17 (s, 1 H), 1,68 (d, J=13,39 Hz, 2 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H). LC-MS 426.	2
5		N,N-dimetil-2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-etanamina	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,51 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,93 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,43 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=1,26 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 4,64 (t, J=6,19 Hz, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,83 (s, 6 H). LC-MS 399.	2

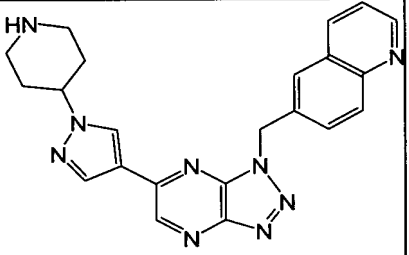
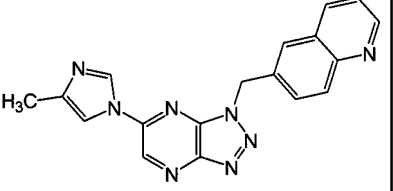
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
6		6-((6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 8,92 - 8,97 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,02 - 8,07 (m, 2 H), 7,88 (dd, J=8,59, 1,77 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 4,36 (t, J=5,18 Hz, 2 H), 3,73 (t, J=5,18 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H). LC-MS 386.	2
7		6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H), 8,98 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,52 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 2 H), 7,91 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H). LC-MS 342.	2

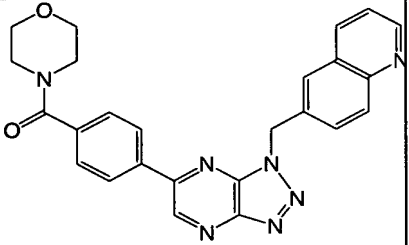
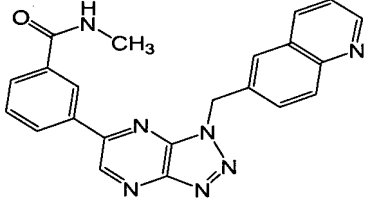
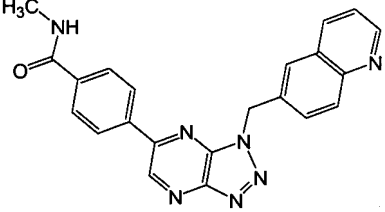
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
8		6-((6-(1-((R)-pirrolidin-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl)methyl)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (s, 1 H), 9,17 (s, 2 H), 8,93 - 8,97 (m, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,44 (s, 2 H), 8,06 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,86 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 7,59 (ddd, J=6,19, 4,17, 2,02 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 5,27 - 5,35 (m, 1 H), 3,69 (dt, J=12,69, 6,41 Hz, 1 H), 3,58 - 3,64 (m, 1 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 2,43 - 2,48 (m, 1 H), 2,32 - 2,39 (m, 1 H), 2,30 (s, 1 H). LC-MS 397.	2

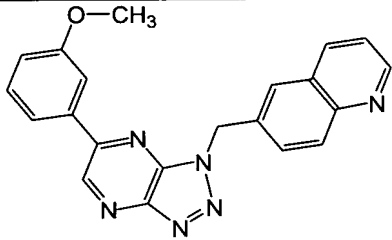
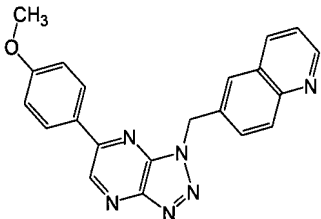
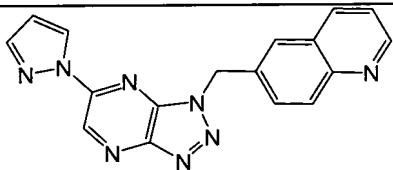
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
9		6-((6-(1-((S)-pirrolidin-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl)methyl)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (s, 1 H), 9,16 (s, 2 H), 8,94 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,42 - 8,47 (m, 2 H), 8,06 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 5,27 - 5,34 (m, J=7,17, 7,17, 3,92, 3,73 Hz, 1 H), 3,64 - 3,73 (m, J=12,73, 6,69, 6,46, 6,46 Hz, 1 H), 3,57 - 3,64 (m, 1 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 2,46 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 2,43 (s, 1 H), 2,29 - 2,38 (m, 1 H). LC-MS 397.	2
10		N-(piperidin-4-yl)-4-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)benzamide	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 2,23 (d, J=11,37 Hz, 2 H) 3,14 (td, J=12,82, 2,91 Hz, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 4,16 - 4,25 (m, J=11,05, 11,05, 3,92, 3,79 Hz, 1 H) 6,31 (s, 2 H) 7,58 (dd, J=8,46, 4,42 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 8,02 - 8,09 (m, 3 H) 8,12 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,35 - 8,43 (m, 3 H) 8,88 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1 H) 9,44 (s, 1 H). LC-MS 465.	5 & 8

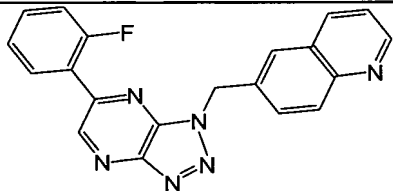
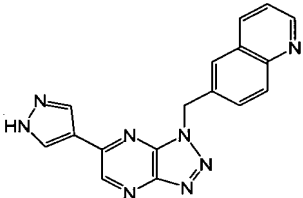
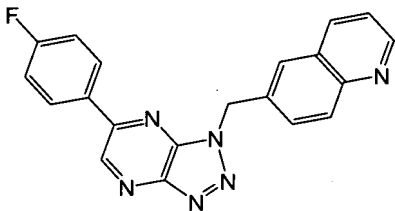
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
11		N-(2-aminoetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,17 (t, J=5,94 Hz, 2 H) 3,69 (t, J=6,06 Hz, 2 H) 6,30 (s, 2 H) 7,57 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 4 H) 8,39 (ddd, J=6,69, 2,27, 2,15 Hz, 3 H) 8,87 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1 H) 9,43 (s, 1 H). LC-MS 425.	5 & 8
12		N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,08 (s, 6 H) 3,13 (s, 3 H) 3,52 (t, J=6,19 Hz, 2 H) 3,98 (t, J=5,94 Hz, 2 H) 6,34 (s, 2 H) 7,70 - 7,78 (m, 3 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 8,11 - 8,16 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,40 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 8,66 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,99 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1 H) 9,44 (s, 1 H). LC-MS 467.	5

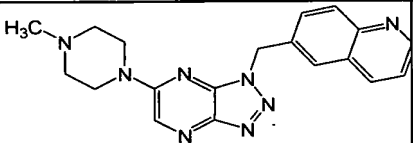
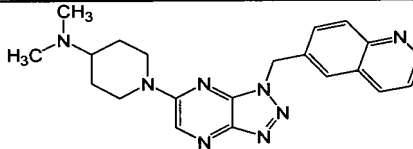
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
13		N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,03 (s, 6 H) 3,44 (t, J=5,94 Hz, 2 H) 3,82 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 6,34 (s, 2 H) 7,76 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1 H) 8,06 - 8,11 (m, 3 H) 8,12 - 8,17 (m, 1 H) 8,23 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 8,68 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 9,00 (dd, J= 4,67, 1,64 Hz, 1 H) 9,45 (s, 1 H). LC-MS 453.	5
14		1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 4,33 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,25 (s, 2 H) 7,55 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,35 - 8,39 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,91 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H). LC-MS 401.	9

Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
15		6-((6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl)methyl)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83 (qd, J=12,00, 3,92 Hz, 2 H) 2,01 (d, J=10,11 Hz, 2 H) 2,57 - 2,68 (m, 2 H) 3,07 (d, J=12,63 Hz, 2 H) 4,26 - 4,36 (m, J=11,56, 11,56, 4,04, 3,92 Hz, 1 H) 6,16 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 8,38 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H). LC-MS 412.	6 & 8
16		6-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl)methyl)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 6,17 (s, 2 H) 7,55 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H) 8,00 - 8,08 (m, 2 H) 8,38 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 8,90 (dd, J= 4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,35 (s, 1 H). LC-MS 343.	9

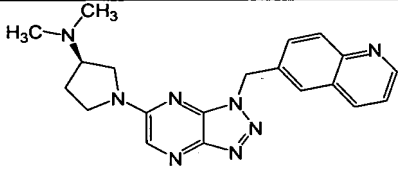
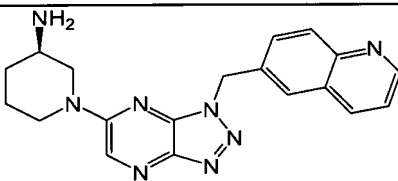
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
17		morfoli- no(4-(3- (quinolin-6- ilmetil)-3H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-5- il)fenil)- metanona	¹ H RMN (400 MHz, CLO- ROFÓRMIO-d) δ ppm 3,52 (s, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,82 (s, 4 H) 6,17 (s, 2 H) 7,43 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=16,29, 8,46 Hz, 2 H) 8,19 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 8,92 (dd, J= 4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H). LC-MS 452.	6
18		N-metil-3- (3- (quinolin-6- ilmetil)-3H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-5- il)benzamid a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,85 (d, J=4,55 Hz, 3 H) 6,32 (s, 2 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,16 (d, J=12,13 Hz, 2 H) 8,43 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,70 (d, J=18,69 Hz, 3 H) 9,06 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 9,58 (s, 1 H). LC-MS 396.	6
19		N-metil-4- (3- (quinolin-6- ilmetil)-3H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-5- il)benzamid a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,82 (d, J=4,29 Hz, 3 H) 6,34 (s, 2 H) 7,85 (dd, J=8,21, 4,67 Hz, 1 H) 8,02 - 8,13 (m, 3 H) 8,19 - 8,30 (m, 2 H) 8,40 (d, J= 8,34 Hz, 2 H) 8,66 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 8,81 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 9,13 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 9,59 (s, 1 H). LC-MS 396.	6

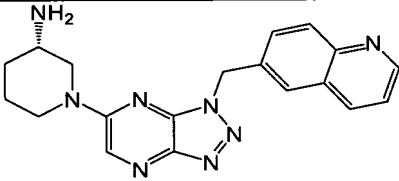
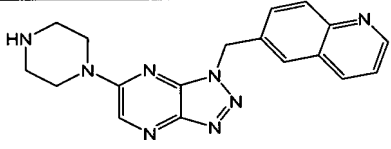
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
20		6-((6-(3-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,86 (d, J=1,77 Hz, 3 H) 6,33 (s, 2 H) 7,17 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 1 H) 7,79 - 7,90 (m, 3 H) 8,07 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 2 H) 8,79 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 9,12 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 9,54 (d, J=1,77 Hz, 1 H). LC-MS 369.	6
21		6-((6-(4-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,86 (s, 3 H) 6,29 (s, 2 H) 7,13 - 7,17 (m, 2 H) 7,82 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J=8,72, 1,90 Hz, 1 H) 8,16 - 8,23 (m, 2 H) 8,27 - 8,32 (m, 2 H) 8,77 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 9,11 (dd, J=4,67, 1,39 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H). LC-MS 369.	6
22		6-((6-(1H-pirazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,12 (s, 2 H) 6,67 - 6,72 (m, 1 H) 7,47 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,94 - 8,01 (m, 3 H) 8,30 (s, 1 H) 8,74 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 8,83 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H). LC-MS 329.	9

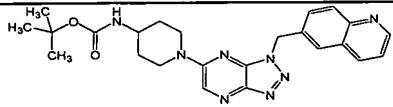
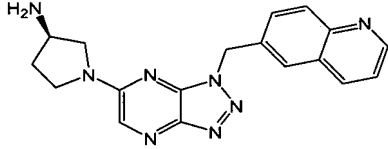
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
23		6-((6-(2-fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,26 (s, 2 H) 7,44 - 7,56 (m, 3 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 7,85 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 3 H) 8,34 - 8,40 (m, 1 H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,25 (d, J=2,27 Hz, 1 H). LC-MS 357.	6
24		6-((6-(1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,16 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=8,97, 1,64 Hz, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 2 H) 8,38 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 13,47 (s, 1 H). LC-MS 329.	7
25		6-((6-(4-fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, CLO-ROFÓRMIO-d) δ ppm 6,15 (s, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 3 H) 7,43 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,10 - 8,17 (m, 3 H) 8,92 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,18 (s, 1 H). LC-MS 357.	6

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
26		6-((6-(4-metilpipe- razin-1-il)- 1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-1- il)metil)- quinolina	1H RMN (400 MHz, CLO- ROFÓRMIO-d) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 2,54 - 2,65 (m, 4 H) 3,79 - 3,89 (m, 4 H) 5,88 (s, 2 H) 7,41 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H) 8,08 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,10 - 8,13 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,88 - 8,98 (m, 1 H). LC- MS 361.	11
27		N,N- dimetil-1- (3- (quinolin-6- ilmetil)-3H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-5- il)piperidin- 4-amina	1H RMN (400 MHz, CLO- ROFÓRMIO-d) δ ppm 1,50 - 1,62 (m, 2 H) 2,01 (d, J=11,87 Hz, 2 H) 2,34 (s, 6 H) 2,49 - 2,60 (m, 1 H) 3,04 - 3,14 (m, 2 H) 4,49 - 4,60 (m, J=13,39 Hz, 2 H) 5,87 (s, 2 H) 7,41 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,08 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,91 (dd, J=4,04, 1,52 Hz, 1 H). LC-MS 389.	11

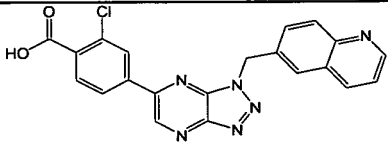
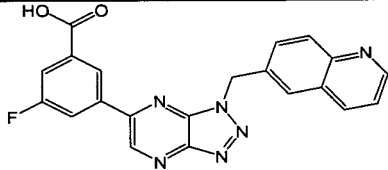
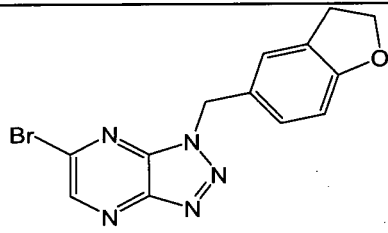
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
28		1-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)piperidin-4-ol	1H RMN (400 MHz, CLO-ROFÓRMIO-d) δ ppm 1,61 - 1,71 (m, J=12,69, 8,56, 8,56, 3,79 Hz, 2 H) 1,97 - 2,05 (m, J=9,54, 6,44, 3,54, 3,38, 3,38 Hz, 2 H) 2,23 (s, 1 H) 3,49 - 3,57 (m, 2 H) 4,03 - 4,10 (m, J=7,86, 7,86, 3,85, 3,66 Hz, 1 H) 4,16 (ddd, J=13,33, 6,63, 4,04 Hz, 2 H) 5,88 (s, 2 H) 7,45 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,15 (dd, J=12,76, 8,46 Hz, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,92 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H). LC-MS 362.	11
29		(S)-N,N-dimetil-1-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)pirrolidin-3-amina	1H RMN (400 MHz, CLO-ROFÓRMIO-d) δ ppm 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,26 - 2,32 (m, 1 H) 2,35 (s, 6 H) 2,85 - 2,95 (m, 1 H) 3,41 (dd, J=10,36, 8,59 Hz, 1 H) 3,58 (td, J=10,48, 7,07 Hz, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 2 H) 5,88 (s, 2 H) 7,41 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,05 - 8,13 (m, 2 H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H). LC-MS 375.	11

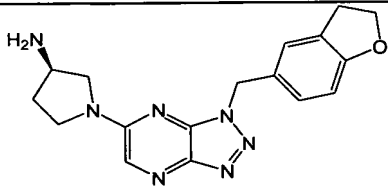
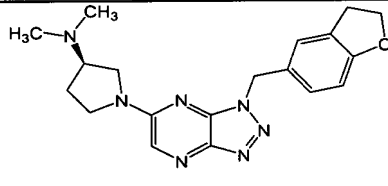
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
30		(R)-N,N-dimetil-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina	1H RMN (400 MHz, CLO-ROFÓRMIO-d) δ ppm 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 2,25 - 2,33 (m, 1 H) 2,35 (s, 6 H) 2,85 - 2,95 (m, 1 H) 3,40 (dd, J=10,48, 8,46 Hz, 1 H) 3,58 (td, J=10,42, 7,20 Hz, 1 H) 3,81 - 3,91 (m, 2 H) 5,88 (s, 2 H) 7,40 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,09 (dd, J=17,56, 8,46 Hz, 2) 8,90 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H). LC-MS 375.	11
31		(R)-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperidin-3-amina dicloridreto	1H RMN (400 MHz, Me-OD) δ ppm 1,71 - 1,82 (m, 2 H) 1,88 - 1,98 (m, 1 H) 2,12 - 2,21 (m, 1 H) 3,41 - 3,47 (m, 1 H) 3,51 - 3,62 (m, 2 H) 4,15 (td, J=8,97, 4,29 Hz, 1 H) 4,48 (dd, J=13,52, 3,66 Hz, 1 H) 6,08 (s, 2 H) 8,09 (dd, J=8,34, 5,56 Hz, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 9,17 - 9,22 (m, 2 H). LC-MS 361.	10

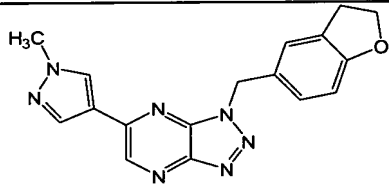
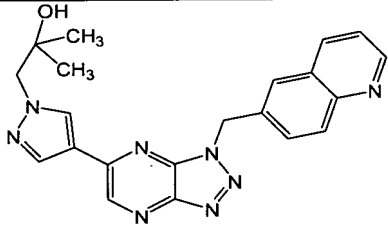
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
32		(S)-1-(3-((quinolin-6-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperidin-3-amina dicloridreto	1H RMN sal HCl (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,15 - 0,25 (m, 2 H) 0,33 - 0,41 (m, 1 H) 0,57 - 0,65 (m, 1 H) 1,84 - 1,91 (m, 1 H) 1,94 - 2,06 (m, 2 H) 2,54 - 2,62 (m, 1 H) 2,92 (dd, J=13,39, 3,54 Hz, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 6,51 (dd, J=8,46, 5,43 Hz, 1 H) 6,64 - 6,70 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 2 H). LC-MS 361.	10
33		6-((6-(piperazin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2,90 - 2,95 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 5,93 (s, 2 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,33 (dd, J=8,34, 0,76 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,82 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H). LC-MS 347.	10

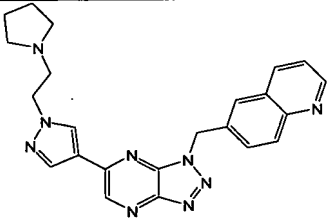
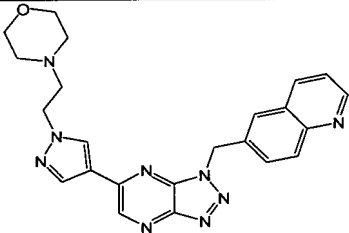
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
34		1-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)piperidin-4-ylcarbamato de terc-butila	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 - 1,40 (m, 2 H) 1,39 (s, 9 H) 1,78 - 1,87 (m, 2 H) 3,12 - 3,22 (m, 2 H) 3,53 - 3,63 (m, 1 H) 4,44 (d, J=13,64 Hz, 2 H) 5,91 (s, 2 H) 6,88 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H). LC-MS 461.	10
35		(R)-1-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)pirrolidin-3-amina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,85 - 1,96 (m, 1 H) 2,19 - 2,30 (m, 1 H) 3,37 - 3,44 (m, 1 H) 3,63 - 3,72 (m, 2 H) 3,74 - 3,83 (m, 2 H) 5,92 (s, 2 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,98 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,81 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1 H). LC-MS 347.	10

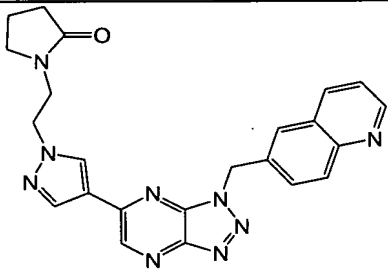
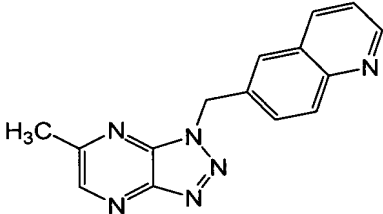
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
36		(4-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)fenil)metanol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,60 (d, J=5,56 Hz, 2 H) 5,37 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 6,25 (s, 2 H) 7,54 (dt, J=8,34, 2,02 Hz, 3 H) 7,86 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 8,01 - 8,05 (m, 2 H) 8,28 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 8,38 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H). LC-MS 369.	12
37		(3-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)fenil)metanol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,62 (d, J=5,56 Hz, 2 H) 5,38 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 6,25 (s, 2 H) 7,52 - 7,59 (m, 3 H) 7,85 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 8,01 - 8,06 (m, 2 H) 8,17 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,38 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,49 (s, 1 H). LC-MS 369.	12
38		(4-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)fenil)metanamina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 3,88 (s, 2 H) 6,23 (s, 2 H) 7,51 - 7,55 (m, 3 H) 7,91 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,19 - 8,23 (m, 2 H) 8,34 - 8,38 (m, 1 H) 8,83 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H) 9,32 (s, 1 H). LC-MS 368.	12

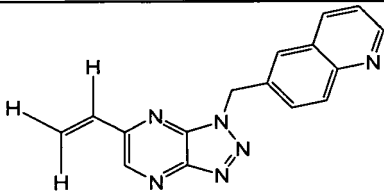
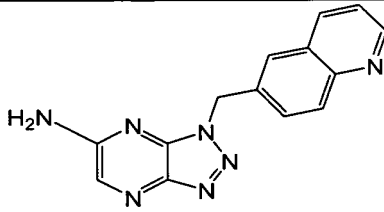
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
39		Ácido 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzóico	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,26 (s, 2 H) 7,43 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H). LC-MS 417.	12
40		Ácido 3-fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzóico	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,28 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,04 - 8,07 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,25 - 8,28 (m, 1 H) 8,38 (dd, J=8,21, 0,88 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 13,55 (s, 1 H). LC-MS 401.	12
41		6-Bromo-1-(2,3-diidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,97 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,16 (dd, J=8,34, 1,77 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 4,48 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 3,11 (t, J=8,72 Hz, 2 H). LC-MS 332, 334.	14

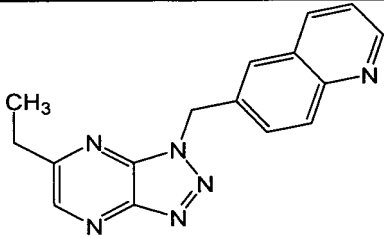
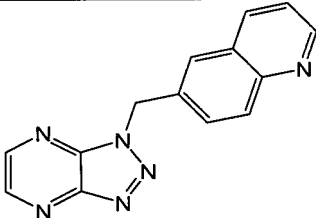
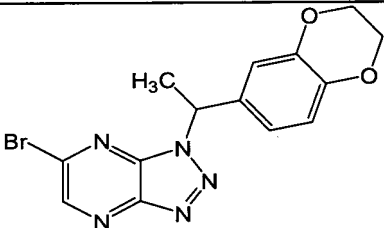
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
42		(R)-1-[3-(2,3-Diidro-benzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirrolidin-3-ilamina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,17 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,14 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 4,47 (t, J=8,72 Hz, 3 H) 3,59 - 3,76 (m, 2 H) 3,26 - 3,41 (m, 2 H) 3,11 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 2,04 - 2,15 (m, 1 H) 1,84 - 1,91 (m, 1 H) 1,77 - 1,82 (m, 1 H). LC-MS 338.	16
43		{{(R)-1-[3-(2,3-Diidro-benzofuran-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirrolidin-3-il}-dimetil-etil-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,20 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,14 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 4,47 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 3,83 - 3,96 (m, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 1 H) 3,43 - 3,58 (m, 2 H) 3,11 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 2,75 - 2,92 (m, 1 H) 2,21 (s, 6 H) 1,79 - 1,88 (m, 1 H). LC-MS 366.	15

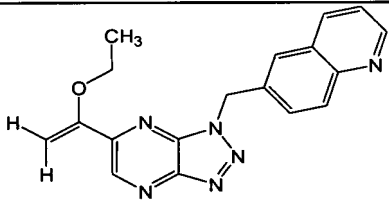
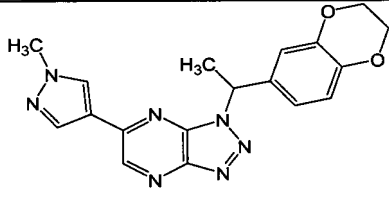
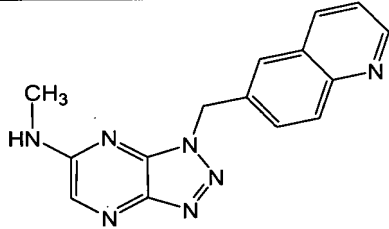
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
44		1-(2,3-Diidro-benzofu-ran-5-ilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 1 H) 6,72 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 5,80 (s, 2 H) 4,47 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,11 (t, J=8,72 Hz, 2 H). LC-MS 334.	17
45		2-Metil-1-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,24 (s, 1 H) 8,88 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,35 - 8,37 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,02 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 4,80 (s, 1 H) 4,11 (s, 2 H) 1,10 (s, 6 H). LC-MS 401.	18

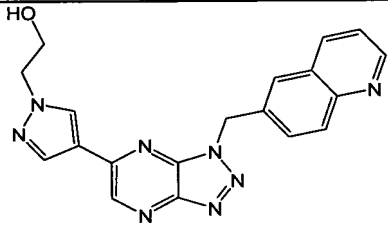
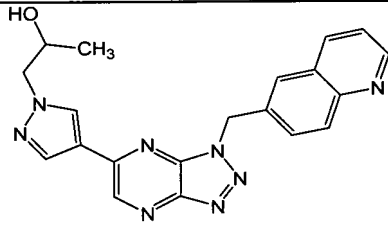
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
46		6-{6-[1-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil}-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,20 (s, 1 H) 8,88 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,34 - 8,38 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, 2 H) 7,82 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 6,14 (s, 2 H) 4,29 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 2,85 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 1,59 - 1,65 (m, 4 H). LC-MS 426.	18
47		6-{6-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil}-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,15 (s, 1 H) 8,83 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,28 - 8,33 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,92 - 7,98 (m, 2 H) 7,77 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 6,09 (s, 2 H) 4,26 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 3,44 - 3,49 (m, 4 H) 2,69 (t, J=6,32 Hz, 2 H) 2,33 - 2,38 (m, 4 H). LC-MS 442.	18

Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
48		1-{2-[4-(3-Quinolin-6-ylmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etil}-pirrolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H) 8,88 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,36 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, 2 H) 7,82 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 6,14 (s, 2 H) 4,32 (t, J=5,94 Hz, 2 H) 3,60 (t, J=5,94 Hz, 2 H) 3,16 (t, J=6,95 Hz, 2 H) 2,10 (t, J=7,96 Hz, 2 H) 1,77 - 1,85 (m, J=7,58 Hz, 2 H). LC-MS 440.	18
49		6-(6-Metil-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,78 (s, 1 H) 8,35 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 6,16 (s, 2 H) 2,73 (s, 1 H). LC-MS 277.	17

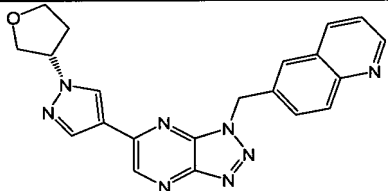
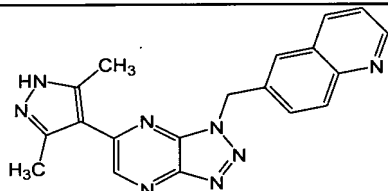
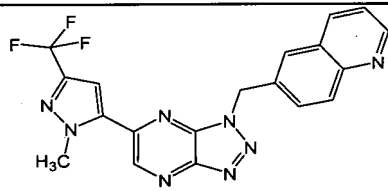
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
50		6-(6-Vinil-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,08 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,31 - 8,40 (m, 1 H) 8,01 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J=17,56, 10,99 Hz, 1 H) 6,58 - 6,64 (m, 1 H) 6,17 (s, 2 H) 5,86 (d, J=11,87 Hz, 1 H). LC-MS 289.	17
51		3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-ilamina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,88 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,30 - 8,38 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 3 H) 5,86 (s, 2 H). LC-MS 278.	15

Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
52		6-(6-Etil-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil)-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,34 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,77 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 6,16 (s, 2 H) 3,05 (q, J=7,58 Hz, 2 H) 1,31 (t, J=7,58 Hz, 3 H). LC-MS 291.	17
53		6-[1,2,3]Triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil-quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,82 - 9,00 (m, 3 H) 8,34 (dd, J=8,56, 1,01 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,81 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=1,51 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,69, 2,14 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,31, 4,28 Hz, 1 H) 6,22 (s, 2 H). LC-MS 263.	17
54		6-Bromo-1-[1-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-[1,2,3]tiazolo[4,5-b]pirazina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,97 (s, 1 H) 6,94 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 6,21 - 6,29 (m, J=7,07 Hz, 1 H) 2,00 - 2,05 (m, 3 H). LC-MS 362, 364.	14

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
55		6-[6-(1-Etóxi-vinil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,12 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 8,35 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,92 - 8,07 (m, 2 H) 7,81 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 6,20 (s, 2 H) 5,54 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 4,75 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 4,03 (q, J=6,99 Hz, 2 H) 1,41 (t, J=6,95 Hz, 3 H). LC-MS 333.	20
56		1-[1-(2,3-Diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,16 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 7,00 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J=8,46, 2,15 Hz, 1 H) 6,81 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,23 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 4,18 (s, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 2,07 (d, J=7,33 Hz, 3 H). LC-MS 364.	17
57		Metil-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-amina	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,88 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,74 (dd, J=8,59, 1,77 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 5,84 - 5,91 (m, 2 H) 2,88 (dd, J=4,80 Hz, 3 H). LC-MS 292.	15

Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
58		2-[4-(3-Quinolin-6-ylmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,06 - 9,30 (m, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,33 - 8,40 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,94 - 8,09 (m, 2 H) 7,82 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 5,01 (s, 1 H) 4,24 (t, J=5,31 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=5,31 Hz, 2 H). LC-MS 373.	18
59		1-[4-(3-Quinolin-6-ylmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1 H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,38 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,93 - 8,08 (m, 2 H) 7,83 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 6,16 (s, 2 H) 4,88 - 5,17 (m, 1 H) 3,93 - 4,24 (m, 3 H) 1,08 (d, J=6,06 Hz, 3 H). LC-MS 387.	18

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
60		1-[(S)-1-(2,3-Diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,16 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 7,00 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J=8,46, 2,15 Hz, 1 H) 6,81 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,23 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 4,18 (s, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 2,07 (d, J=7,33 Hz, 3 H). LC-MS 364.	25
61		6-{6-[(R)-1-(Tetraidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil}-quinolina	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,23 (s, 1 H) 8,88 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 2 H) 7,81 (dd, J=8,85, 2,07 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,19, 4,24 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 5,08 - 5,19 (m, 1 H) 3,91 - 4,12 (m, 3 H) 3,79 - 3,88 (m, J=5,46 Hz, 1 H) 2,29 - 2,43 (m, 1 H). LC-MS 399.	18

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
62		6-{6-[(S)-1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pirazol-4-yl]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil}-quinolina	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,25 (s, 1 H) 8,90 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,37 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 7,83 (dd, J=8,67, 2,07 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1 H) 6,16 (s, 2 H) 5,09 - 5,20 (m, J=7,91 Hz, 1 H) 3,94 - 4,07 (m, 3 H) 3,80 - 3,91 (m, 1 H) 2,26 - 2,44 (m, 2 H). LC-MS 399.	18
63		6-[6-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il metil]-quinolina	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,94 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 8,43 - 8,49 (m, 1 H) 8,01 - 8,09 (m, 2 H) 7,84 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 6,18 (s, 2 H) 2,38 (s, 6 H). LC-MS 357.	17
64		6-[6-(2-Metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,39 (s, 1 H) 8,82 - 8,97 (m, 1 H) 8,31 - 8,44 (m, 1 H) 8,10 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 7,55 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H) 6,28 (s, 2 H) 4,22 (s, 3 H). LC-MS 411.	20

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
65		Éster metílico do ácido 2-metil-2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propiónico	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,29 (s, 1 H) 8,82 - 8,98 (m, 2 H) 8,38 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 7,83 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 2 H) 6,17 (s, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 1,85 (s, 6 H). LC-MS 429.	17
66		Éster metílico do ácido [4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-acético	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,33 - 8,41 (m, 2 H) 8,02 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,83 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 6,16 (s, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H). LC-MS 401.	17
67		2-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,29 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 8,35 - 8,42 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 2 H) 7,83 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 6,17 (s, 2 H) 1,78 (s, 6 H). LC-MS 414.	24

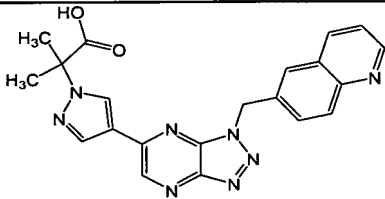
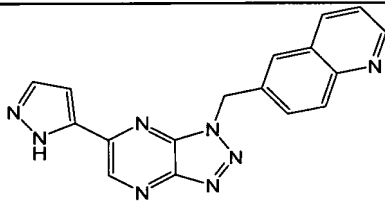
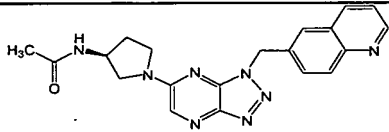
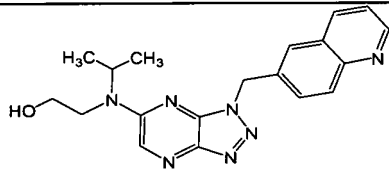
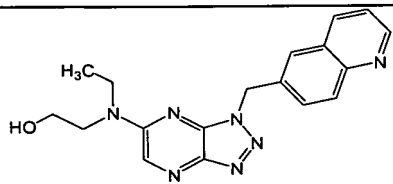
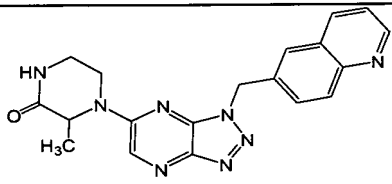
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Méto- do
68		Ácido 2-metil-2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-propiónico	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,25 (s, 1 H) 8,88 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,37 (dd, J=8,34, 1,52 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 2 H) 7,82 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 1,70 (s, 6 H). LC-MS 415.	24
69		6-[6-(2H-Pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quino lina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,53 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 8,90 (dd, J=3,96, 1,70 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=1,32 Hz, 1 H) 7,93 - 8,11 (m, 2 H) 7,85 (dd, J=8,67, 1,88 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1 H) 6,98 - 7,11 (m, 1 H) 6,21 (s, 2 H). LC-MS 329.	17

Tabela 4

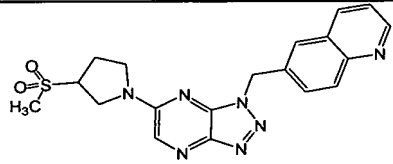
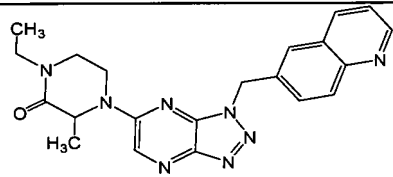
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
70		1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pirrolidin-3-ol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,63 - 3,72 (m, 4 H) 4,40 - 4,49 (m, 1 H) 5,91 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,52, 1,92 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,02 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,21 (br. s., 1 H) 8,36 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H) (dois prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 348.	26
71		N-(2-metoxietil)-1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,21 (s, 3 H) 3,45 - 3,54 (m, 4 H) 5,88 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,29 (t, J=5,05 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H). LC-MS 335.	26

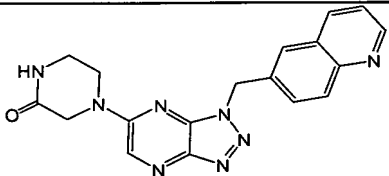
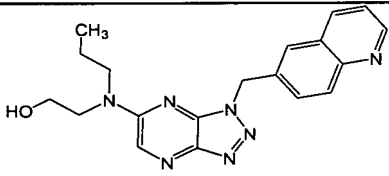
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
72		N-((3S)-1- [1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]pirrolidin- 3- il}acetamid a	1H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,79 - 1,84 (m, 3 H) 3,64 - 3,74 (m, 2 H) 3,76 - 3,84 (m, 2 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 5,91 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,20, 4,40 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,20, 2,20 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H) 8,22 (br. s., 1 H) 8,36 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,87 - 8,93 (m, 1 H) (dois prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de solvente). LC-MS-389.	26
73		2- {isopro- pil[1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]amino}et anol	1H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,20 (d, J=6,32 Hz, 6 H) 3,54 - 3,66 (m, 4 H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 5,84 - 5,96 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,50, 1,80 Hz, 1 H) 7,98 - 8,03 (m, 2 H) 8,35 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,40 - 8,43 (m, 1 H) 8,87 - 8,91 (m, 1 H). LC-MS 364.	26

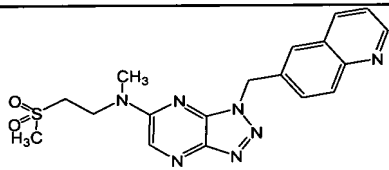
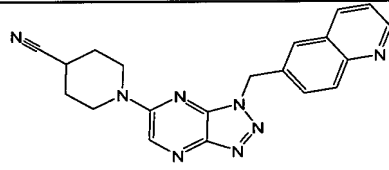
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
74		2-{etil[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino}etanol	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 3,62 - 3,71 (m, 4 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,37 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,10, 1,95 Hz, 1 H) 7,98 - 8,01 (m, 1 H) 8,01 - 8,03 (m, 1 H) 8,33 - 8,36 (m, 1 H) 8,37 (d, J=5,50 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=3,57 Hz, 1 H) (dois prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 350.	26
75		3-metil-4-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperazin-2-ona	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (d, J=6,59 Hz, 3 H) 3,52 (br. s., 2 H) 5,95 (s, J=5,22 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,12 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,40, 2,00 Hz, 1 H) 7,95 - 8,03 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,35 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,48 - 8,54 (m, 1 H) 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1 H) (três prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 375.	26

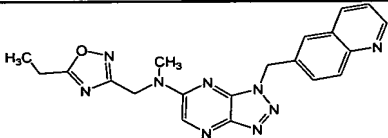
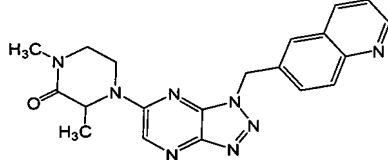
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
76		{{(2S)-1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pyrrolidin-2-yl}metanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,97 (br. s., 2 H) 2,03 (br. s., 2 H) 3,65 (s, 2 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 3,85 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,10, 2,20 Hz, 1 H) 7,96 - 8,03 (m, 2 H) 8,23 - 8,31 (m, 1 H) 8,37 (d, J=7,14 Hz, 1 H) 8,86 - 8,94 (m, 1 H) (três prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 362.	26
77		2,2'-[1-([1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]imino)diethanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,64 (t, J=4,67 Hz, 4 H) 3,75 (t, J=5,20 Hz, 4 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,12 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,24, 1,37 Hz, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 2 H) 8,37 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,40 - 8,43 (m, 1 H) 8,87 - 8,92 (m, 1 H). LC-MS 366.	26
78		2-{metil[1-([1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]amino)etanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,23 (br. s., 3 H) 3,64 (t, J=5,22 Hz, 2 H) 3,75 (t, J=5,22, 0,01 Hz, 2 H) 5,90 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,84 - 8,95 (m, 1 H). LC-MS 336.	26

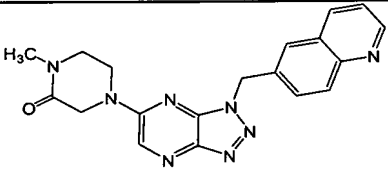
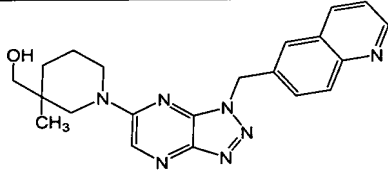
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
79		1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]-14-diazepan-5-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 - 2,74 (m, 2 H) 3,83 - 4,06 (m, 2 H) 5,93 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,20, 3,85 Hz, 1 H) 7,61 (br. s., 1 H) 7,80 (dd, J=8,40, 2,00 Hz, 1 H) 7,98 - 8,03 (m, 2 H) 8,32 - 8,41 (m, 1 H) 8,53 - 8,56 (m, 1 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H) (quatro prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 375.	26
80		{1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]piperidin-4-yl}metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,12 - 1,21 (m, 2 H) 1,71 - 1,80 (m, 3 H) 5,91 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,00, 1,92 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,52 - 8,57 (m, 1 H) 8,90 (d, J=4,40 Hz, 1 H) (seis prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 376.	26

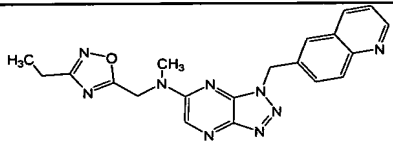
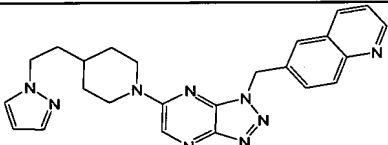
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
81		6-({6-[3-(metilsulfo- nil)pirrolidin -1-il]-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-1- il}metil)quin olina	1H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,68 - 3,76 (m, 1 H) 3,79 - 3,87 (m, 1 H) 3,92 - 4,09 (m, 2 H) 4,11 - 4,22 (m, 1 H) 5,94 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,38, 1,79 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,24 - 8,31 (m, 1 H) 8,36 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1 H) (dois pró- tons alifáticos não resolvi- dos, devido ao pico de sol- vente). LC-MS 410.	26
82		1-etil-3- metil-4-[1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]piperazin- 2-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,06 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 1,38 (d, J=6,59 Hz, 3 H) 5,94 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,20, 4,12 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 7,96 - 8,05 (m, 2 H) 8,35 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,47 - 8,54 (m, 1 H) 8,86 - 8,92 (m, 1 H) (sete prótons alifáticos não resol- vidos, devido ao pico de á- gua). LC-MS 403.	26

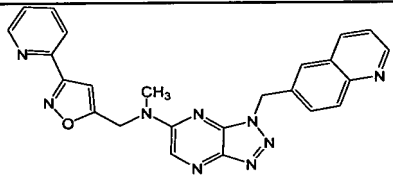
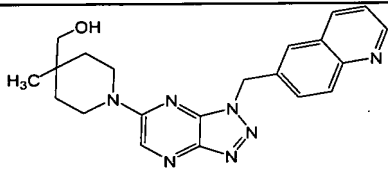
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
83		4-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]piperazin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,88 - 3,99 (m, J=1,10 Hz, 2 H) 4,21 - 4,32 (m, 2 H) 5,95 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,40 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,02 (d, J=9,61 Hz, 1 H) 8,16 - 8,23 (m, 1 H) 8,36 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,47 - 8,57 (m, 1 H) 8,86 - 8,94 (m, 1 H) (dois prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 361.	26
84		2-{propil[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]amino}etanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 1,52 - 1,63 (m, 2 H) 3,57 (t, J=9,89 Hz, 2 H) 3,60 - 3,65 (m, 2 H) 3,69 (t, J=4,94 Hz, 2 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,38, 3,98 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=6,87 Hz, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, 2 H) 8,32 - 8,40 (m, 2 H) 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1 H). LC-MS 364.	26

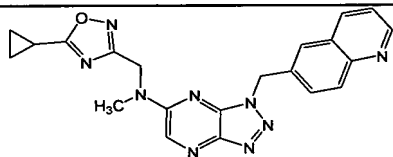
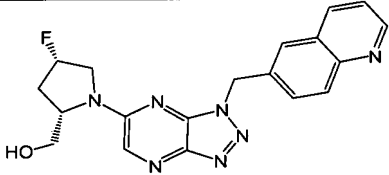
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
85		N-metil-N-[2-(metilsulfonil)etil]-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,01 (s, 3 H) 3,49 - 3,51 (m, 2 H) 4,07 (d, J=6,59 Hz, 2 H) 5,82 - 6,06 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,12 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 2 H) 8,37 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,39 - 8,42 (m, 1 H) 8,90 (d, J=5,77 Hz, 1 H) (três prótons alifáticos não resolvidos, devido aos picos de água e solvente). LC-MS 398.	26
86		1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidino-4-carbonitrila	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,75 - 1,83 (m, 2 H) 1,95 - 2,02 (m, 2 H) 3,58 - 3,62 (m, 4 H) 5,92 - 5,94 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,20, 4,12 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,20, 2,00 Hz, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 1 H) 8,02 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,51 - 8,61 (m, 1 H) 8,83 - 8,95 (m, 1 H) (um próton alifático não resolvido, devido ao pico de solvente). LC-MS 371.	26

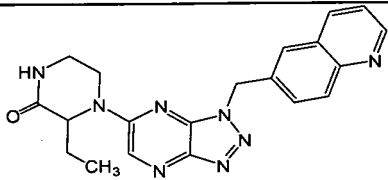
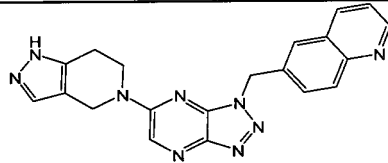
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
87		N-[(5-etil-124-oxadiazol-3-il)metil]-N-metil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,20 (t, J=7,42 Hz, 3 H) 2,85 (q, J=7,42 Hz, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 5,90 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,20, 4,10 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,20, 1,65 Hz, 1 H) 7,92 - 7,98 (m, 2 H) 8,33 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,49 - 8,54 (m, 1 H) 8,90 (d, J=4,00 Hz, 1 H) (três prótons alifáticos não resolvidos, devido aos picos de água e solvente). LC-MS 402.	26
88		13-dimetil-4-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperazin-2-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 (d, J=6,59 Hz, 3 H) 2,89 - 2,91 (m, 3 H) 5,94 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,20, 4,12 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 7,94 - 8,05 (m, 2 H) 8,35 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,48 - 8,59 (m, 1 H) 8,89 (br. s., 1 H) (cinco prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 389.	26

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
89		1-metil-4-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperazin-2-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,92 (s, 3 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 4,03 (t, J=5,22 Hz, 2 H) 4,28 - 4,37 (m, 2 H) 5,96 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,20, 4,40 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,20, 1,92 Hz, 1 H) 7,96 - 7,99 (m, 1 H) 8,02 (d, J=9,06 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,53 - 8,56 (m, 1 H) 8,85 - 8,95 (m, 1 H). LC-MS 375.	26
90		{3-metil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-3-il}metanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,73 - 0,91 (m, 3 H) 1,22 - 1,40 (m, 1 H) 1,55 - 1,66 (m, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 2 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 3,78 - 3,88 (m, 2 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,38, 3,98 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,10, 2,33 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,47 - 8,55 (m, 1 H) 8,84 - 8,94 (m, 1 H). LC-MS 390.	26

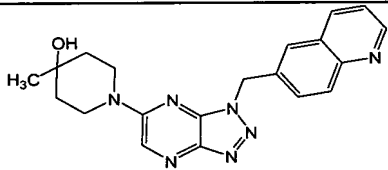
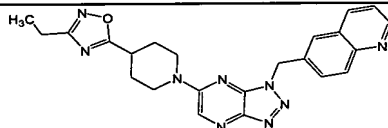
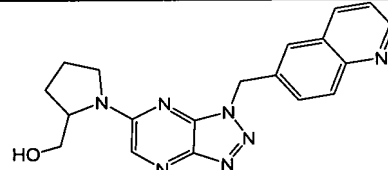
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
91		N-[(3-etil-124-oxadiazol-5-il)metil]-N-metil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 5,87 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,52, 4,40 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,94 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 8,49 - 8,60 (m, 1 H) 8,84 - 8,94 (m, 1 H) (cinco prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 402.	26
92		6-[(6-{4-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-1-il}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,17 (s, 2 H) 1,47 - 1,58 (m, 1 H) 1,67 - 1,81 (m, 4 H) 4,16 (t, J=6,87 Hz, 2 H) 5,91 (s, 2 H) 6,23 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,51 - 8,58 (m, 1 H) 8,85 - 8,92 (m, 1 H) (quatro prótons alifáticos não resolvidos, devido aos picos de água e solvente). LC-MS 440.	26

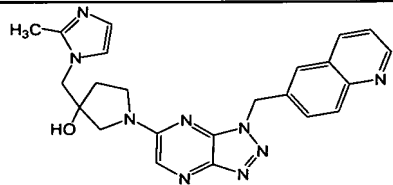
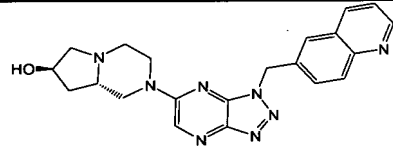
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
93		N-metil-N- [(3-piridin- 2- ilisoxazol- 5-il)metil]- 1-(quinolin- 6-ilmetil)- 1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- amina	1H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ ppm 5,18 (s, 2 H) 5,92 (s, 2 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 7,41 (dd, J=8,24, 3,30 Hz, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 1 H) 7,74 (dd, J=8,40, 1,60 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=9,06 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 8,23 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,59 - 8,65 (m, 1 H) 8,78 - 8,85 (m, 1 H) (três prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC- MS 450.	26
94		{4-metil-1- [1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]piperidin- 4- il}metanol	1H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ ppm 0,73 - 0,91 (m, 3 H) 1,22 - 1,40 (m, 1 H) 1,55 - 1,66 (m, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 2 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 3,78 - 3,88 (m, 2 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,38, 3,98 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,10, 2,33 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,47 - 8,55 (m, 1 H) 8,84 - 8,94 (m, 1 H) (quatro pró- tons alifáticos não resolvi- dos, devido ao pico de á- gua). LC-MS 390.	26

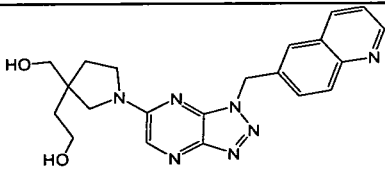
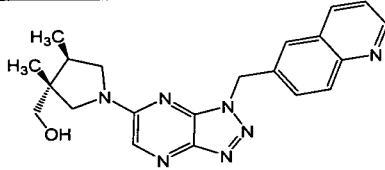
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
95		N-[(5-ciclopopil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-N-metil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,97 - 1,04 (m, 2 H) 1,15 - 1,22 (m, J=7,97, 2,75 Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,20, 4,40 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 2 H) 8,32 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,43 - 8,59 (m, 1 H) 8,79 - 8,99 (m, 1 H) (quatro prótons alifáticos não resolvidos, devido aos picos de água e solvente). LC-MS 414.	26
96		{{(2S,4S)-4-fluoro-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-2-il}metanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,08 - 2,42 (m, 2 H) 3,79 - 3,86 (m, 2 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 4,04 - 4,14 (m, 1 H) 4,37 - 4,48 (m, 1 H) 5,02 - 5,10 (m, 1 H) 5,92 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,40 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,96 - 8,07 (m, 2 H) 8,32 - 8,43 (m, J=8,24 Hz, 2 H) 8,83 - 8,95 (m, 1 H). LC-MS 380.	26

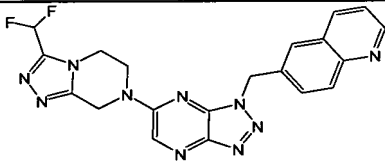
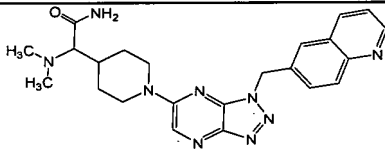
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
97		3-etil-4-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperazin-2-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,85 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,78 - 2,03 (m, 2 H) 3,52 - 3,66 (m, 4 H) 4,24 - 4,46 (m, 1 H) 5,94 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,40 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,20, 2,20 Hz, 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,34 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,49 - 8,56 (m, 1 H) 8,86 - 8,92 (m, 1 H). LC-MS 389.	26
98		6-{[6-(1,4,6,7-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil}quinolina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,77 - 2,83 (m, 2 H) 4,07 - 4,13 (m, 2 H) 4,77 - 4,82 (m, 2 H) 5,94 (s, 2 H) 7,47 - 7,50 (m, 1 H) 7,54 (dd, J=8,20, 4,12 Hz, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 7,96 - 8,04 (m, 2 H) 8,37 (d, J=8,36 Hz, 1 H) 8,59 - 8,67 (m, 1 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H). LC-MS 384.	26

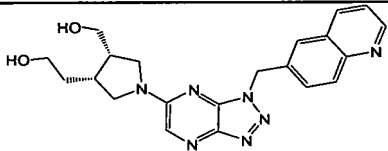
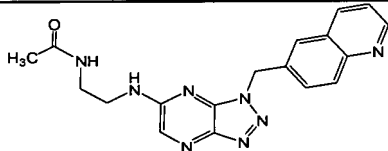
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
99		(3R,4R)-1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]piperidino-3,4-diol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 - 1,47 (m, 1 H) 1,87 - 2,00 (m, 1 H) 3,59 - 3,66 (m, 2 H) 3,90 - 3,99 (m, 2 H) 4,05 - 4,14 (m, 2 H) 5,90 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,40 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,20, 1,65 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,02 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,50 - 8,57 (m, 1 H) 8,84 - 8,94 (m, 1 H). LC-MS 378.	26
100		6-[[6-(3,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl]metil]quinolina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,74 - 2,88 (m, 2 H) 4,06 - 4,20 (m, 2 H) 4,73 - 4,91 (m, 2 H) 5,95 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 3,85 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,20, 1,92 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,99 - 8,09 (m, 2 H) 8,36 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,63 - 8,70 (m, 1 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H). LC-MS 384.	26

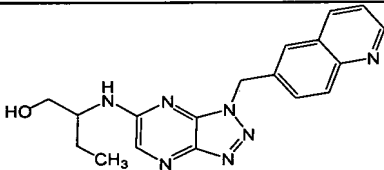
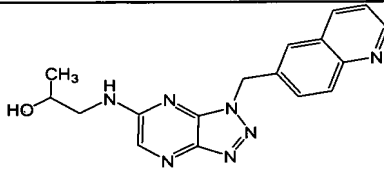
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
101		4-metil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-4-ol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (s, 3 H) 1,42 - 1,61 (m, 4 H) 4,01 - 4,22 (m, 4 H) 5,90 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,38, 4,26 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=6,32 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,52 - 8,57 (m, 1 H) 8,86 - 8,91 (m, 1 H). LC-MS 376.	26
102		6-({6-[4-(3-etil-124-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil}quinolina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,21 (t, 3 H) 1,69 - 1,83 (m, 2 H) 2,09 - 2,17 (m, 2 H) 2,40 - 2,44 (m, 1 H) 2,65 - 2,73 (m, 4 H) 4,43 - 4,58 (m, 2 H) 5,93 (s, 2 H) 7,52 (dd, J=8,52, 4,40 Hz, 1 H) 7,73 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 - 8,09 (m, 2 H) 8,29 - 8,40 (m, 1 H) 8,55 - 8,67 (m, 1 H) 8,89 (d, J=4,40 Hz, 1 H). LC-MS 442.	26
103		{1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-2-il}metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2 H) 2,01 - 2,11 (m, 2 H) 3,61 - 3,72 (m, 3 H) 4,23 - 4,37 (m, 2 H) 4,74 - 5,04 (m, 1 H) 5,89 (s, 2 H) 7,46 - 7,62 (m, 1 H) 7,79 (d, J=6,59 Hz, 1 H) 7,94 - 8,09 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,37 (d, 1 H) 8,89 (s, 1 H). LC-MS 362.	26

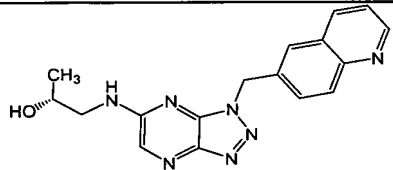
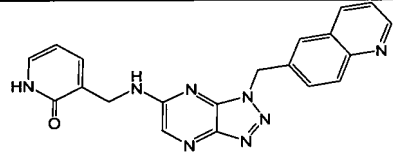
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
104		3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 2,12 - 2,25 (m, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 3,65 - 3,93 (m, J=82,13 Hz, 4 H) 4,32 - 4,47 (m, 2 H) 5,57 - 5,68 (m, 1 H) 5,92 (s, 2 H) 7,50 - 7,66 (m, 3 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,89 - 7,96 (m, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 1 H) 8,20 - 8,28 (m, 1 H) 8,31 - 8,40 (m, 1 H) 8,90 (s, 1 H). LC-MS 442.	26
105		(7R,8aS)-2-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]octaidropirrol[12-a]pirazin-7-ol	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,82 - 2,04 (m, 2 H) 2,44 (s, 2 H) 2,66 - 2,70 (m, 2 H) 3,14 - 3,20 (m, 2 H) 3,61 - 3,72 (m, 2 H) 4,38 - 4,48 (m, 2 H) 5,92 - 5,95 (m, 1 H) 5,95 (s, 2 H) 7,55 (dd, J=8,52, 3,85 Hz, 1H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,02 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,33 - 8,41 (m, J=1,37 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,90 (d, J=3,85 Hz, 1 H). LC-MS 403.	26

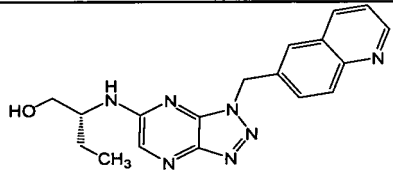
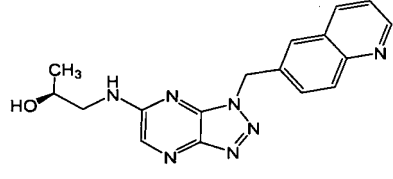
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
106		2-{3-(hidroximetil)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il}etanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,61 - 1,73 (m, 2 H) 1,76 - 1,87 (m, 1 H) 1,92 - 2,08 (m, 1 H) 2,44 (m, 2 H) 2,65 - 2,70 (m, 2 H) 3,15 - 3,22 (m, 2 H) 3,62 - 3,74 (m, 4 H) 4,46 - 4,60 (m, 1 H) 4,78 - 4,99 (m, 1 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,97 - 8,06 (m, J=8,52 Hz, 1 H) 8,14 - 8,21 (m, 1 H) 8,29 - 8,40 (m, 1 H) 8,89 (s, 1 H). LC-MS 406.	26
107		{{(3R,4R)-3,4-dimetil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il}metanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (s, 3 H) 0,95 (d, J=6,59 Hz, 4 H) 3,08 - 3,24 (m, 2 H) 3,62 - 3,70 (m, 2 H) 3,80 - 3,95 (m, 2 H) 4,80 - 4,93 (m, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,88 - 7,96 (m, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,27 - 8,40 (m, 1 H) 8,83 - 8,97 (m, 1 H). LC-MS 390.	26

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
108		6-({6-[3-(difluorometil)-5,6-dii-dro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il}metil)quinolina	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,31 (s, 5 H) 5,24 (s, 2 H) 6,00 (s, 2 H) 7,51 - 7,56 (m, 1 H) 7,78 - 7,83 (m, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 2 H) 8,35 - 8,39 (m, 1 H) 8,70 - 8,77 (m, 1 H) 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1 H). LC-MS 435.	26
109		2-(dimetilamino)-2-{1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-4-il}acetamida	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,24 - 1,37 (m, 2 H) 1,68 - 1,77 (m, 1 H) 1,86 - 2,00 (m, 1 H) 2,27 - 2,36 (m, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 2,71 - 2,83 (m, 1 H) 3,01 - 3,13 (m, 2 H) 3,18 (s, 2 H) 4,55 - 4,68 (m, 2 H) 5,86 - 5,96 (m, 2 H) 7,51 - 7,57 (m, J=4,67 Hz, 1 H) 7,74 - 7,79 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 8,33 - 8,38 (m, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,88 - 8,92 (m, 1 H). LC-MS 446.	26

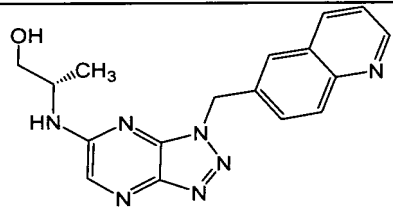
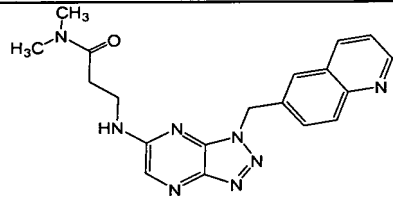
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
110		2-((3R,4S)-4-((hidroximetil)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il)etanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,46 - 1,55 (m, J=7,42 Hz, 1 H) 1,63 - 1,74 (m, 1 H) 2,38 - 2,45 (m, 2 H) 3,61 - 3,65 (m, 4 H) 3,67 - 3,79 (m, 4 H) 4,58 - 4,70 (m, 1 H) 5,87 - 5,92 (m, 3 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,39 Hz, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,16 - 8,21 (m, 1 H) 8,33 - 8,38 (m, 1 H) 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1 H). LC-MS 406.	26
111		N-(2-([1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)etil)acetamida	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,72 - 1,87 (m, 3 H) 2,40 - 2,45 (m, 2 H) 3,15 - 3,24 (m, 2 H) 5,88 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=6,59 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,96 - 8,08 (m, 3 H) 8,19 (s, 1 H) 8,36 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=4,12 Hz, 1 H). LC-MS 363.	26

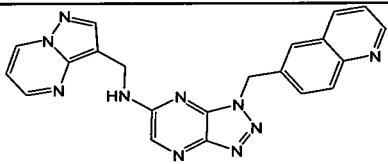
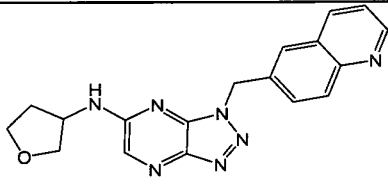
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
112		2-[[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino]butan-1-ol	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,44 - 1,54 (m, 1 H) 1,61 - 1,73 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 1 H) 3,63 - 3,64 (m, 2 H) 3,89 - 3,97 (m, 1 H) 5,79 - 5,91 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,88 - 7,94 (m, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,08 - 8,12 (m, 1 H) 8,33 - 8,37 (m, 1 H) 8,87 - 8,92 (m, 1 H). LC-MS 350.	26
113		1-[[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino]propan-2-ol	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,08 (d, J=5,77 Hz, 3 H) 2,41 - 2,44 (m, 2 H) 3,17 - 3,24 (m, 1 H) 3,79 - 3,90 (m, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,40 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=6,59 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,10 - 8,17 (m, 2 H) 8,35 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,90 (d, J=3,85 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26

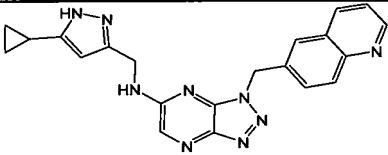
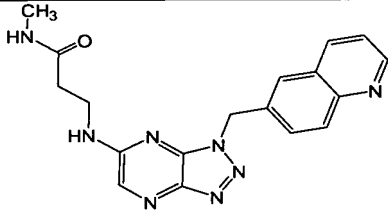
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
114		(2R)-1-{{[1-(quinolin-6-ylmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino}propan-2-ol	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,08 (d, J=6,04 Hz, 3 H) 3,17 - 3,23 (m, 2 H) 3,79 - 3,91 (m, 1 H) 4,60 - 5,03 (m, 1 H) 5,80 - 5,92 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=6,04 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,10 - 8,17 (m, 2 H) 8,32 - 8,39 (m, 1 H) 8,90 (d, J=4,12 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26
115		3-({[1-(quinolin-6-ylmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino}metil)piridin-2(1H)-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,31 - 4,42 (m, J=5,49 Hz, 2 H) 5,85 - 5,89 (m, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,43 - 7,63 (m, J=8,52, 4,40 Hz, 2 H) 7,71 (d, J=6,87 Hz, 1 H) 7,90 - 7,99 (m, 2 H) 8,11 - 8,19 (m, 1 H) 8,30 - 8,37 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,87 - 8,92 (m, 1 H) 11,65 (s, 1 H). LC-MS 385.	26

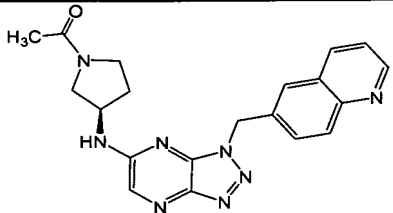
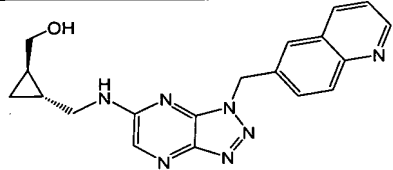
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
116		(2R)-2-[[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]amino]butan-1-ol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 0,85 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,44 - 1,54 (m, 1 H) 1,61 - 1,73 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 1 H) 3,63 - 3,64 (m, 2 H) 3,89 - 3,97 (m, 1 H) 5,79 - 5,91 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,88 - 7,94 (m, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,08 - 8,12 (m, 1 H) 8,33 - 8,37 (m, 1 H) 8,87 - 8,92 (m, 1 H). LC-MS 350.	26
117		(2S)-1-[[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]amino]propan-2-ol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,08 (d, J=6,04 Hz, 3 H) 3,17 - 3,23 (m, 2 H) 3,79 - 3,91 (m, 1 H) 4,60 - 5,03 (m, 1 H) 5,80 - 5,92 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=6,04 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,10 - 8,17 (m, 2 H) 8,32 - 8,39 (m, 1 H) 8,90 (d, J=4,12 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26

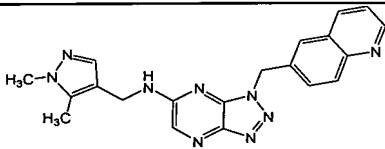
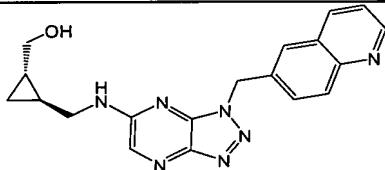
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
118		(2S)-2-([1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]amino)propan-1-ol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,59 Hz, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 1 H) 3,61 - 3,67 (m, 2 H) 4,01 - 4,12 (m, 1 H) 5,79 - 5,91 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,93 - 8,03 (m, 3 H) 8,05 - 8,08 (m, 1 H) 8,33 - 8,38 (m, 1 H) 8,88 - 8,91 (m, J=1,65 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26
119		[(1S,6R)-6-{[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]amino}cyclohex-3-en-1-yl]metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2,03 - 2,18 (m, 3 H) 2,24 - 2,33 (m, 1 H) 2,41 - 2,44 (m, 2 H) 3,16 - 3,24 (m, 2 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 5,56 - 5,63 (m, 1 H) 5,68 - 5,76 (m, 1 H) 5,84 - 5,92 (m, J=7,42 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 7,96 - 8,03 (m, 2 H) 8,17 - 8,21 (m, 1 H) 8,32 - 8,38 (m, 1 H) 8,90 (d, J=4,40 Hz, 1 H). LC-MS 388.	26

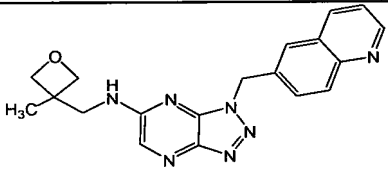
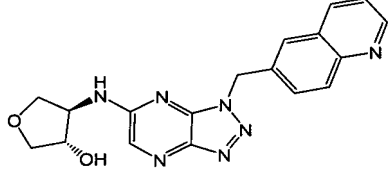
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
120		(2R)-2-([1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino}propan-1-ol	1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,17 (d, J=6,59 Hz, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 1 H) 3,61 - 3,67 (m, 2 H) 4,01 - 4,12 (m, 1 H) 5,79 - 5,91 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,93 - 8,03 (m, 3 H) 8,05 - 8,08 (m, 1 H) 8,33 - 8,38 (m, 1 H) 8,88 - 8,91 (m, J=1,65 Hz, 1 H). LC-MS 336.	26
121		N,N-dimetil-N~3~-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]-beta-alaninamida	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,79 - 2,80 (m, 8 H) 3,55 - 3,60 (m, J=6,04 Hz, 2 H) 5,90 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1 H) 7,74 - 7,77 (m, J=8,52 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, J=8,52 Hz, 1 H) 8,05 - 8,10 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,36 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H). LC-MS 377.	26

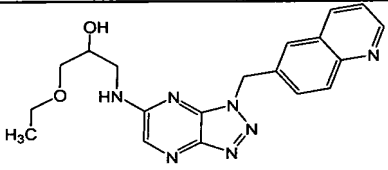
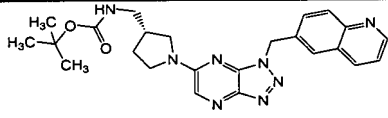
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
122		N-(pirazo-15-ilo[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina)-1-(quinolin-6-ilmetil)-3-ilmetil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,74 (s, 2 H) 5,92 (s, 2 H) 6,99 - 7,05 (m, 1 H) 7,53 (dd, J=8,38, 3,98 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,65, 2,06 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, J=8,79 Hz, 1 H) 8,08 - 8,11 (m, 1 H) 8,25 - 8,26 (m, 1 H) 8,33 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 8,57 - 8,58 (m, 2 H) 8,89 (s, 1 H) 9,00 - 9,08 (m, 1 H). LC-MS 409.	26
123		1-(quinolin-6-ilmetil)-N-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,81 - 1,90 (m, 1 H) 2,20 - 2,27 (m, 1 H) 3,56 - 3,58 (m, 1 H) 3,71 - 3,77 (m, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 3 H) 5,90 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,99 - 8,03 (m, J=8,52 Hz, 1 H) 8,04 - 8,09 (m, 1 H) 8,31 - 8,41 (m, J=8,52 Hz, 2 H) 8,89 (s, 1 H). LC-MS 348.	26

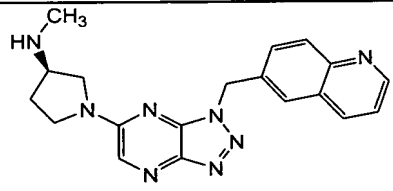
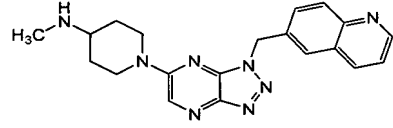
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
124		N-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,48 - 0,63 (m, J=4,40 Hz, 2 H) 0,75 - 0,90 (m, 2 H) 1,70 - 1,81 (m, 1 H) 4,48 (s, 2 H) 5,82 (s, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,38, 4,26 Hz, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,98 - 8,03 (m, 1 H) 8,09 - 8,13 (m, 1 H) 8,34 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,85 - 8,92 (m, 1 H). LC-MS 398.	26
125		N-metil-N-3-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]-beta-alaninamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,43 (t, J=6,32 Hz, 2 H) 2,66 (s, 3 H) 3,58 (t, J=6,32 Hz, 2 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,12 Hz, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, J=8,52 Hz, 1 H) 8,05 - 8,08 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,37 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H). LC-MS 363.	26

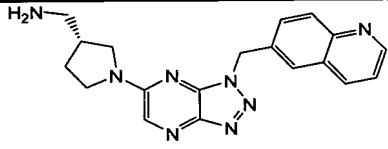
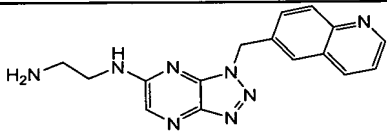
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
126		N-[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]-1-((quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,81 - 1,82 (m, 1 H) 1,97 - 1,99 (m, 1 H) 3,68 - 3,79 (m, 2 H) 4,41 - 4,49 (m, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,32 - 8,44 (m, 2 H) 8,85 - 8,92 (m, 1 H) (cinco prótons alifáticos não resolvidos, devido aos picos de água e solvente). LC-MS 389.	26
127		[(1R,2R)-2-({[1-((quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)m e-til)ciclopropil]metanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,29 - 0,50 (m, 2 H) 0,86 - 1,03 (m, 2 H) 3,15 - 3,24 (m, 2 H) 5,88 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 3,98 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,35 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H) (dois prótons alifáticos não resolvidos, devido aos picos de água e solvente). LC-MS 362.	26

Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
128		N-[(15-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 4,31 (s, 2 H) 5,92 (s, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,54 (dd, J=8,24, 4,67 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=6,59 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,99 - 8,03 (m, J=8,24 Hz, 1 H) 8,04 - 8,07 (m, 1 H) 8,29 - 8,40 (m, 2 H) 8,89 - 8,90 (m, 1 H). LC-MS 386.	26
129		[(1S,2S)-2-({[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino}metil)ciclopropil]metanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,24 - 0,50 (m, 2 H) 0,86 - 1,02 (m, 2 H) 3,16 - 3,24 (m, 2 H) 5,88 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,10, 4,26 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,20, 1,80 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, J=8,79 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,16 - 8,23 (m, 1 H) 8,36 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,86 - 8,89 (m, 1 H) (dois prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água). LC-MS 362.	26

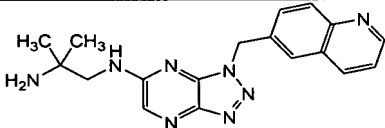
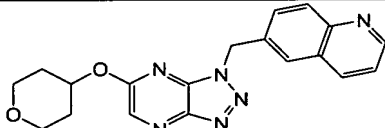
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
130		N-[(3-metilo-xetan-3-il)metil]-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,22 (s, 3 H) 3,61 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 4,15 (d, J=5,49 Hz, 2 H) 4,41 (d, J=5,49 Hz, 2 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=7,97, 4,12 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, J=8,52 Hz, 1 H) 8,08 - 8,15 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,34 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,87 - 8,90 (m, 1 H). LC-MS 362.	26
131		(3S4R)-4-[[1-(quinolin-6-ilmetil)-[123]triazolo[45-b]pirazin-6-il]amino}tetraidrofuran-3-ol	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,60 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 3,65 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 3,93 (dd, J=9,34, 4,67 Hz, 1 H) 4,07 (dd, J=9,34, 4,94 Hz, 1 H) 4,23 - 4,24 (m, 2 H) 5,92 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,38, 3,98 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,96 - 8,04 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,29 - 8,39 (m, 2 H) 8,86 - 8,93 (m, 1 H). LC-MS 364.	26

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
132		1-etóxi-3- [[1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [123]triazol o[45- b]pirazin-6- il]amino}pr opan-2-ol	1H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,05 (t, J=6,87 Hz, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 2 H) 5,87 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,52, 4,12 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=6,87 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,11 - 8,18 (m, 2 H) 8,35 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,86 - 8,89 (m, 1 H) (cinco prótons alifá- ticos não resolvidos, devido aos picos de água e solven- te). LC-MS 380.	26
133		(({(3R)-1-[1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]pirrolidin- 3- il}metil)car bamato de terc-butila	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,79 - 1,91 (m, 1 H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 2,50 - 2,61 (m, 1 H) 3,11 - 3,22 (m, 2 H) 3,39 (dd, J=11,12, 6,82 Hz, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,81 (m, 2 H) 5,93 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,46, 4,42 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=8,84, 1,77 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,35 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,84 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H)	27

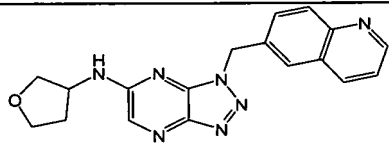
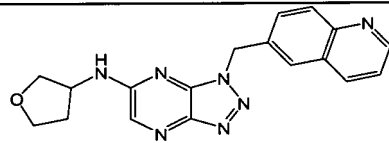
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
134		(3R)-N-metil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-amina	(400 MHz, MeOD) d ppm 2,33 - 2,43 (m, 1 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 2,83 (s, 3 H) 3,78 - 3,88 (m, 1 H) 3,90 - 4,01 (m, 2 H) 4,02 - 4,11 (m, 2 H) 6,10 (s, 2 H) 8,13 (dd, J=7,96, 5,43 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,22 - 9,27 (m, 2 H)	27
135		N-metil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]piperidin-4-amina	(400 MHz, MeOD) d ppm 1,60 - 1,71 (m, 2 H) 2,25 (d, J=10,86 Hz, 2 H) 2,74 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 2 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 4,79 (d, J=13,89 Hz, 2 H) 6,09 (s, 2 H) 8,13 (dd, J=8,34, 5,56 Hz, 1 H) 8,23 - 8,31 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,20 - 9,27 (m, 2 H)	27

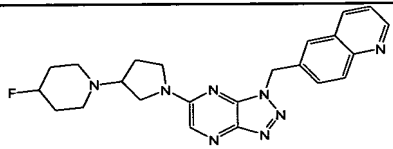
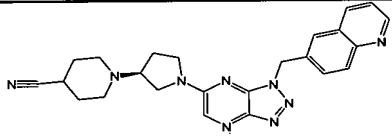
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
136		1-((3R)-1- [1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]pirrolidin- 3- il}metanam ina	(400 MHz, MeOD) d ppm 1,87 - 1,97 (m, 1 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 2,67 - 2,78 (m, 1 H) 3,08 - 3,19 (m, 2 H) 3,44 (dd, J=11,24, 7,71 Hz, 1 H) 3,65 - 3,73 (m, 1 H) 3,89 (ddd, J=11,31, 8,02, 3,66 Hz, 1 H) 3,98 (dd, J=10,74, 7,71 Hz, 1 H) 6,06 (s, 2 H) 8,07 (dd, J=8,34, 5,31 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,23 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,15 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 9,20 (dd, J=5,31, 1,52 Hz, 1 H)	27
137		N-[1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]etano- 1,2- diamina	(400 MHz, MeOD) d ppm 3,27 (t, J=5,94 Hz, 3 H) 3,81 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 6,11 (s, 2 H) 8,11 - 8,15 (m, 2 H) 8,24 - 8,27 (m, 1 H) 8,27 - 8,31 (m, 1 H) 8,37 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 9,24 (d, J=6,57 Hz, 2 H)	27

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
138		2-([1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)etanol	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 3,44 (q, J=5,73 Hz, 2 H) 3,58 (q, J=5,64 Hz, 2 H) 4,82 (t, J=5,31 Hz, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,26 (t, J=4,93 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H)	27
139		2-metil-2-([1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)propan-1-ol	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,30 (s, 6 H) 3,58 (d, J=6,06 Hz, 2 H) 4,74 (t, J=6,06 Hz, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,75 (dd, J=8,97, 1,89 Hz, 1 H) 7,98 - 8,01 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,34 (dd, J=8,21, 1,14 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	27
140		N~2~-([1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]glicinamida	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 3,99 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 5,86 (s, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,80 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,37 (dd, J=8,59, 1,01 Hz, 1 H) 8,42 (t, J=5,18 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H)	27

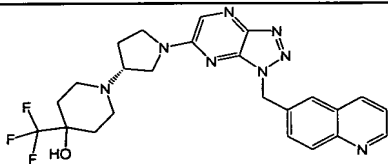
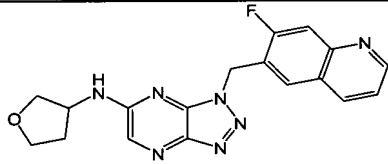
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
141		2-metil-N~1~-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]propano-1,2-diamina	(400 MHz, MeOD) d ppm 1,41 (s, 6 H) 3,72 (s, 2 H) 6,14 (s, 2 H) 8,07 (dd, J=8,34, 5,31 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,16 - 8,21 (m, 1 H) 8,22 - 8,27 (m, 1 H) 8,29 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 9,15 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 9,20 (dd, J=5,31, 1,52 Hz, 1 H)	27
142		6-[[6-(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil]quinolina	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,58 - 1,68 (m, J=13,23, 9,22, 9,00, 4,17 Hz, 2 H) 1,92 - 1,99 (m, 2 H) 3,44 (ddd, J=11,75, 9,47, 2,78 Hz, 2 H) 3,79 (ddd, J=11,75, 4,42, 4,29 Hz, 2 H) 5,19 (ddd, J=13,14, 8,72, 3,92 Hz, 1 H) 6,06 (s, 2 H) 7,55 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,72, 2,15 Hz, 1 H) 7,99 - 8,02 (m, 2 H) 8,36 (dd, J=8,46, 1,14 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	28

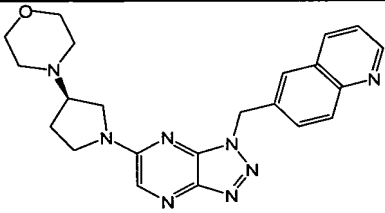
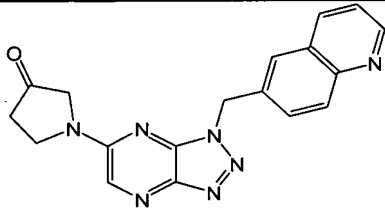
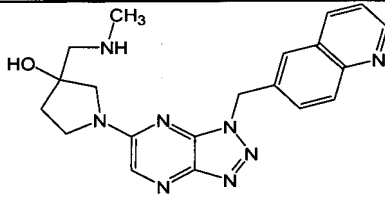
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
143		1-(quinolin-6-ylmetil)-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,36 - 1,46 (m, 2 H) 1,79 - 1,86 (m, 2 H) 3,35 - 3,41 (m, 2 H) 3,77 - 3,84 (m, 2 H) 3,86 - 3,96 (m, 1 H) 5,88 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,14 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	27
144		N-(2,2-difluoroetil)-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 3,78 - 3,89 (m, J=15,66, 15,66, 5,05, 4,29 Hz, 2 H) 5,92 (s, 2 H) 6,20 (tt, J=55,93, 3,79, 3,60 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,34, 1,26 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,34 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,55 (t, J=5,18 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=4,04 Hz, 1 H)	27

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
145		1-(quinolin-6-ilmetil)-N-(tetraidrofurano-3-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,80 - 1,91 (m, 1 H) 2,18 - 2,28 (m, 1 H) 3,57 (dd, J=9,09, 3,28 Hz, 1 H) 3,73 (td, J=8,15, 5,68 Hz, 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 2 H) 4,37 - 4,47 (m, 1 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,36 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,39 Hz, 1 H)	27
146		1-(quinolin-6-ilmetil)-N-(tetraidrofurano-3-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,80 - 1,91 (m, 1 H) 2,18 - 2,28 (m, 1 H) 3,57 (dd, J=9,09, 3,28 Hz, 1 H) 3,73 (td, J=8,15, 5,68 Hz, 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 2 H) 4,37 - 4,47 (m, 1 H) 5,89 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,36 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,39 Hz, 1 H)	27

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
147		6-({6-[3-(4-fluoropiperidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl}metil)quinolina	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 1,80 - 1,92 (m, 3 H) 2,18 - 2,29 (m, 1 H) 2,33 - 2,45 (m, 2 H) 2,52 - 2,74 (m, 3 H) 2,92 - 3,04 (m, 1 H) 3,44 - 3,55 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 3,85 - 3,97 (m, 1 H) 4,56 - 4,83 (m, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,36 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,04, 1,52 Hz, 1 H)	27
148		1-({(3R)-1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-yl]pyrrolidin-3-yl}piperidino-4-carbonitrila	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,67 - 1,77 (m, 2 H) 1,80 - 1,92 (m, 3 H) 2,18 - 2,27 (m, 1 H) 2,31 - 2,43 (m, 2 H) 2,56 - 2,62 (m, 1 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 2,83 - 2,94 (m, 1 H) 2,94 - 3,06 (m, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,74 - 3,84 (m, 1 H) 3,84 - 3,96 (m, 1 H) 5,91 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,36 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	27

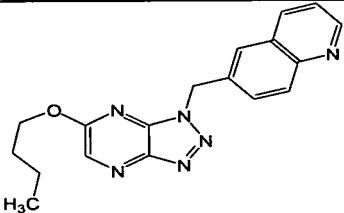
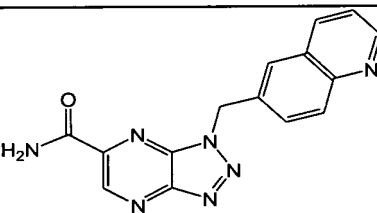
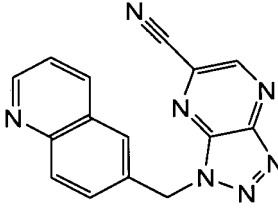
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
149		6-({[6-(3,3-difluoro-1,3'-bipirrolidin-1'-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil}quinolina	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 2,14 - 2,18 (m, 1 H) 2,19 - 2,29 (m, 2 H) 2,78 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 2,96 - 3,07 (m, 3 H) 3,46 (dd, J=10,11, 6,57 Hz, 1 H) 3,50 - 3,61 (m, 1 H) 3,70 - 3,81 (m, 2 H) 5,91 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,34 - 8,39 (m, 1 H) 8,86 - 8,92 (m, 1 H)	31
150		7-fluoro-6-({[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil}quinolina	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 3,94 (s, 3 H) 6,17 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,44 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,92 (dd, J=4,17, 1,39 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H)	32

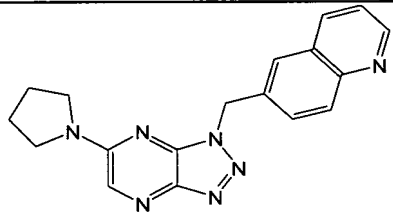
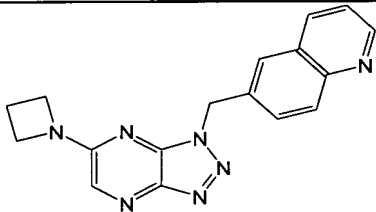
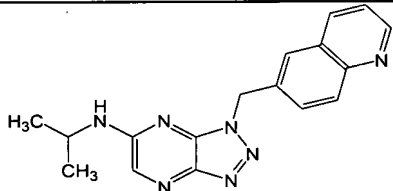
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
151		1-((3R)-1- [1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]pirrolidin- 3-il)-4- (trifluorome til)piperidin -4-ol	(400 MHz, MeOD) d ppm 2,07 - 2,19 (m, 3 H) 2,30 - 2,42 (m, 1 H) 2,66 - 2,78 (m, 1 H) 3,40 - 3,51 (m, 3 H) 3,65 - 3,77 (m, 3 H) 3,78 - 3,88 (m, 1 H) 4,01 - 4,12 (m, 1 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,27 (dd, J=11,24, 7,45 Hz, 1 H) 6,04 (s, 2 H) 7,81 (dd, J=8,34, 4,80 Hz, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 H) 8,10 - 8,16 (m, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 8,74 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1 H)	27
152		1-[(7- fluoroqui- nolin-6- il)metil]-N- (tetraidro- furano-3- il)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- amina	(400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,76 - 1,85 (m, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H) 3,52 (dd, J=9,09, 3,28 Hz, 1 H) 3,70 (td, J=8,21, 5,56 Hz, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 4,29 - 4,38 (m, 1 H) 5,93 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,09 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 8,90 - 8,99 (m, 1 H)	27

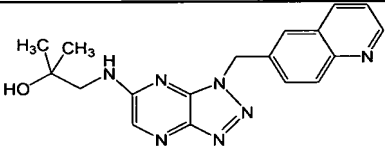
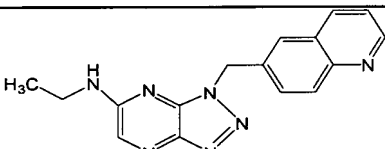
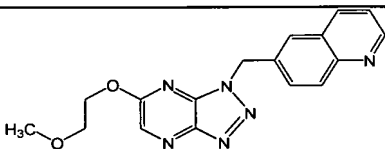
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
153		6-((6-((3R)-3-morfolin-4-ilpirrolidin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina	1H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 2,45 - 2,56 (m, 1 H) 2,64 - 2,73 (m, 1 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 3,59 - 3,67 (m, 2 H) 3,68 - 3,75 (m, 1 H) 3,95 - 4,15 (m, 7 H) 4,26 (dd, J=11,24, 7,45 Hz, 1 H) 6,10 (s, 2 H) 8,13 (dd, J=8,34, 5,56 Hz, 1 H) 8,24 - 8,34 (m, 3 H) 8,39 (s, 1 H) 9,23 - 9,31 (m, 2 H)	27
154		1-((6-((1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)pirrolidin-3-ona)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)metil)quinolina	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 2,75 (t, J=7,71 Hz, 2 H) 4,00 (t, J=7,71 Hz, 2 H) 4,10 (ddd, J=10,86, 5,81, 5,56 Hz, 2 H) 5,95 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,94 - 8,03 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,35 - 8,40 (m, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	31
155		3-((6-((1-metilamino)metil)-1-((6-((1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)pirrolidin-3-ol)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)metil)quinolin-6-il)methyl	1H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 2,23 (s, 2 H) 2,80 (s, 3 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,69 - 3,78 (m, 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 3 H) 6,08 (s, 2 H) 8,13 (dd, J=8,46, 5,43 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,25 - 8,31 (m, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,21 - 9,29 (m, 2 H)	37

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
156		(3R)-1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pyrrolidin-3-ol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,96 - 2,04 (m, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 3 H) 4,44 (bs, 1 H) 5,14 (bs, 1 H) 5,89 (s, 2 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,35 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	27
157		(3S)-1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pyrrolidin-3-ol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 3,60 - 3,72 (m, 3 H) 4,44 (bs, 1 H) 5,10 (bs, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,33 - 8,40 (m, 1 H) 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H)	27

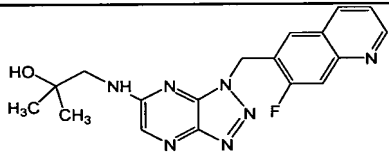
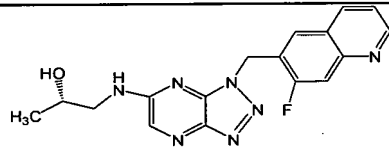
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
158		3- [(dimetilami no)metil]-1- [1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]pirrolidin- 3-ol	1H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 2,13 (s, 2 H) 2,56 (s, 6 H) 2,86 (s, 2 H) 3,61 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 3,74 - 3,86 (m, 3 H) 5,94 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,34 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,81 - 8,87 (m, 1 H)	37
159		N,N- dimetil-1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- amina	1H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 3,28 (s, 6 H) 6,02 (s, 2 H) 7,87 (dd, J=8,34, 5,05 Hz, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,84 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 9,06 (dd, J=5,05, 1,52 Hz, 1 H)	27
160		N,N-dietil- 1-(quinolin- 6-ilmetil)- 1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- amina	1H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 1,22 (t, J=6,95 Hz, 6 H) 3,69 (q, J=7,07 Hz, 4 H) 6,00 (s, 2 H) 7,85 (dd, J=8,34, 5,05 Hz, 1 H) 8,03 - 8,08 (m, 1 H) 8,11 - 8,16 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,81 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 9,01 - 9,09 (m, 1 H)	27

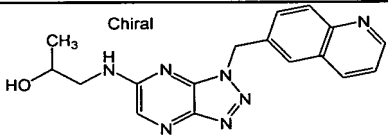
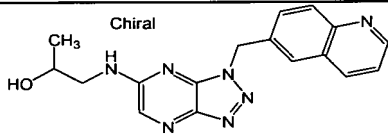
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
161		6-[(6-butóxi-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 0,95 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,48 (dq, J=15,00, 7,46 Hz, 2 H) 1,75 - 1,83 (m, 2 H) 4,46 (t, J=6,57 Hz, 2 H) 6,13 (s, 2 H) 7,92 (dd, J=8,59, 5,05 Hz, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 1 H) 8,17 - 8,24 (m, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,91 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 9,11 (d, J=4,29 Hz, 1 H)	28
162		1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 6,03 (s, 2 H) 7,83 (dd, J=8,59, 4,80 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J=8,97, 1,89 Hz, 1 H) 8,11 - 8,18 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,77 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1 H)	36
163		1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-carbonitrila	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 6,28 (s, 2 H) 7,55 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,72, 2,15 Hz, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 2 H) 8,33 - 8,37 (m, 1 H) 8,91 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H) 9,41 (s, 1 H)	33

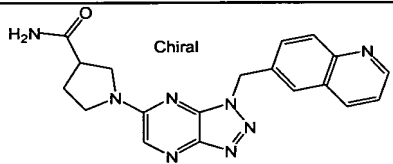
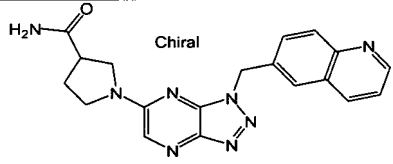
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
164		6-[(6-pirrolidin-1-il-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1,90 - 2,00 (m, 4 H) 3,52 - 3,60 (m, 4 H) 5,90 (s, 2 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,34 - 8,38 (m, 1 H) 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H)	27
165		6-[(6-azetidin-1-il-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil]quinolina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 2,37 - 2,46 (m, J=7,58, 7,58, 7,58, 7,58 Hz, 2 H) 4,22 (t, J=7,45 Hz, 4 H) 5,90 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,99 - 8,02 (m, 2 H) 8,34 - 8,38 (m, 1 H) 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H)	27
166		N-isopropil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1,17 (d, J=6,32 Hz, 6 H) 4,00 - 4,10 (m, J=6,57, 6,57, 6,57, 6,57 Hz, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,97 - 8,02 (m, 2 H) 8,08 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 8,32 - 8,36 (m, 1 H) 8,88 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H)	27

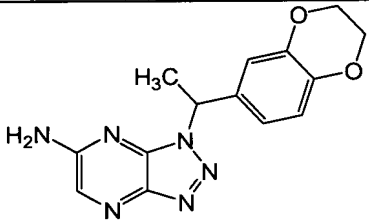
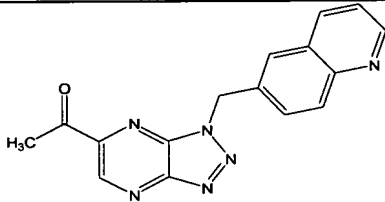
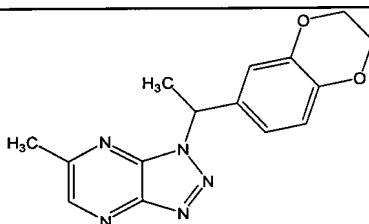
Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
167		2-metil-1- {[1-(quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]amino}pr opan-2-ol	1H RMN (400 MHz, DMSO- d6) d ppm 1,08 (s, 6 H) 3,34 - 3,36 (m, 2 H) 4,62 (s, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,99 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,08 (t, J=5,18 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,34 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H)	27
168		N-etil-1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- amina	1H RMN (400 MHz, DMSO- d6) d ppm 1,17 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 3,38 (td, J=7,20, 5,31 Hz, 2 H) 5,88 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 2 H) 8,20 (t, J=4,80 Hz, 1 H) 8,32 - 8,38 (m, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	27
169		6-([6-(2- metoxietó- xi)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-1- il]metil}quin olina	1H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 3,35 (s, 3 H) 3,70 - 3,80 (m, 2 H) 4,62 (dd, J=5,43, 3,92 Hz, 2 H) 6,09 (s, 2 H) 7,57 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 2 H) 8,31 - 8,40 (m, 2 H) 8,87 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H)	28

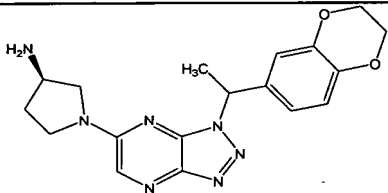
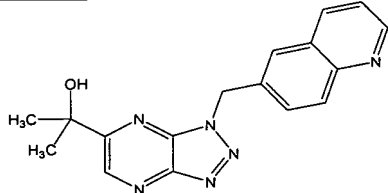
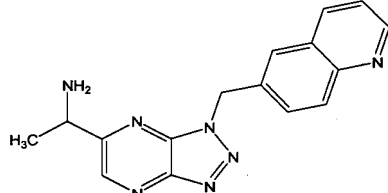
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
170		1-((3R)-1- [1- (quinolin-6- ylmethyl)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- yl]pyrrolidin- 3- yl)piperidin- 4-ol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆) d ppm 1,33 - 1,44 (m, 2 H) 1,69 - 1,77 (m, 3 H) 2,08 - 2,17 (m, 3 H) 2,66 - 2,76 (m, 1 H) 2,80 (d, J=10,36 Hz, 1 H) 2,86 - 2,96 (m, 1 H) 3,40 - 3,48 (m, 3 H) 3,49 - 3,60 (m, 1 H) 3,80 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 4,58 (s, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,92 - 7,97 (m, 1 H) 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,18 - 8,27 (m, 1 H) 8,35 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H)	27
171		7-fluoro-6- ((6-((3R)-3- morpholin-4- ylpyrrolidin- 1-yl)-[1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-1- yl)methyl)quin olina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆) d ppm 1,77 - 1,88 (m, 1 H) 2,15 - 2,26 (m, 1 H) 2,35 - 2,47 (m, 3 H) 2,85 - 2,96 (m, 1 H) 3,40 - 3,52 (m, 2 H) 3,53 - 3,63 (m, 5 H) 3,70 - 3,91 (m, 2 H) 5,93 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,77 - 7,87 (m, 1 H) 8,08 (dd, J=3,16, 1,64 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,90 - 8,98 (m, 1 H)	27

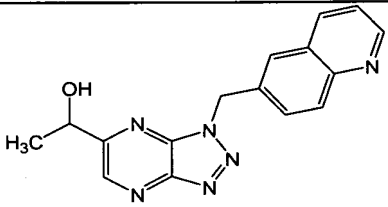
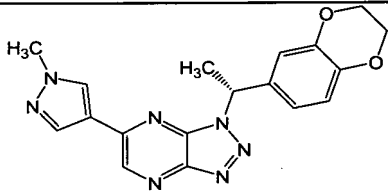
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
172		1-((1-((7-fluoroqui- nolin-6- il)metil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il)amino)-2- metilpro- pan-2-ol	1H RMN (400 MHz, DMSO- d6) d ppm 1,02 (s, 6 H) 3,27 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 5,96 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,46, 4,17 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 8,39 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,92 (d, J=4,04 Hz, 1 H)	27
173		(2S)-1-((1- [(7- fluoroqui- nolin-6- il)metil]-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il)amino)pr opan-2-ol	1H RMN (400 MHz, DMSO- d6) d ppm 1,02 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 2 H) 3,26 - 3,31 (m, 1 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 4,79 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 5,95 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,09 - 8,16 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,40 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,90 - 8,96 (m, 1 H)	27

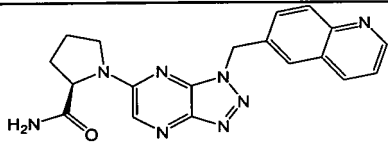
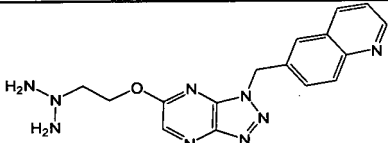
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
174		1-([1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)propan-2-ol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 3,23 (ddd, J=13,14, 6,44, 6,19 Hz, 1 H) 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 3,78 - 3,87 (m, J=5,79, 5,79, 5,70, 5,70, 5,56, 5,56 Hz, 1 H) 4,82 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,17 - 8,24 (m, 1 H) 8,35 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,04, 1,52 Hz, 1 H)	27
175		1-([1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]amino)propan-2-ol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 3,23 (ddd, J=13,14, 6,44, 6,19 Hz, 1 H) 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 3,78 - 3,87 (m, J=5,79, 5,79, 5,70, 5,70, 5,56, 5,56 Hz, 1 H) 4,82 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,17 - 8,24 (m, 1 H) 8,35 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,04, 1,52 Hz, 1 H)	27

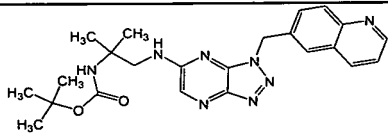
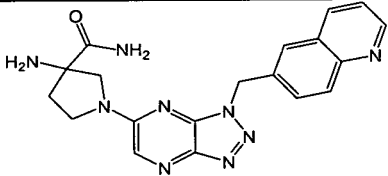
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
176		1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidino-3-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 2,17 - 2,28 (m, 1 H) 3,04 - 3,15 (m, 1 H) 3,53 - 3,62 (m, 1 H) 3,62 - 3,70 (m, 1 H) 3,70 - 3,75 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,76 (dd, J=8,46, 1,39 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,36 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,86 - 8,93 (m, 1 H)	29
177		1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidino-3-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 2,17 - 2,28 (m, 1 H) 3,04 - 3,15 (m, 1 H) 3,53 - 3,62 (m, 1 H) 3,62 - 3,70 (m, 1 H) 3,70 - 3,75 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,76 (dd, J=8,46, 1,39 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,36 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,86 - 8,93 (m, 1 H)	29

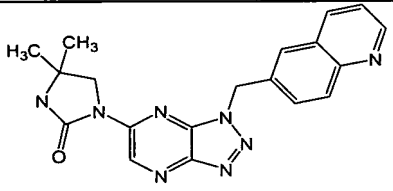
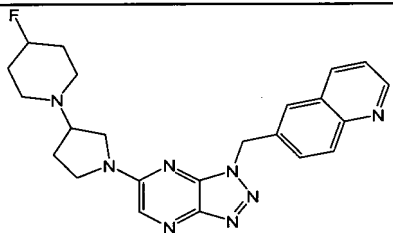
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
178		3-[1-(2,3-Diidro-ben-zo[1,4]dioxi-n-6-il)-etil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-ilamina	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 6,71 - 6,84 (m, 4 H) 5,88 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 4,09 - 4,25 (m, 4 H) 1,92 (d, J=7,07 Hz, 3 H)	15
179		1-(3-Quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-etanona	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,31 (s, 1 H) 8,91 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,01 - 8,11 (m, 2 H) 7,87 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 6,29 (s, 2 H) 2,74 (s, 3 H)	21
180		1-[1-(2,3-Diidro-ben-zo[1,4]dioxi-n-6-il)-etil]-6-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,74 (s, 1 H) 6,91 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 6,76 - 6,88 (m, 2 H) 6,25 (q, J=6,82 Hz, 1 H) 4,18 (s, 4 H) 2,72 (s, 3 H) 2,03 (d, J=7,07 Hz, 3 H)	17

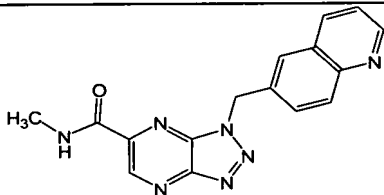
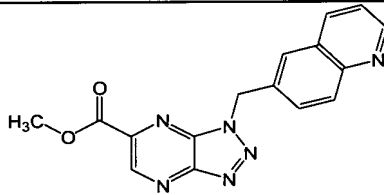
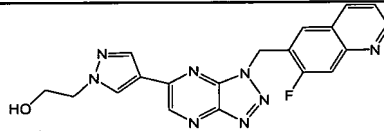
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
181		(R)-1-{3-[1-(2,3-Diiodobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-ethyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl}-pyrrolidin-3-ylamina	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,39 (s, 2 H) 8,15 - 8,28 (m, 1 H) 6,86 - 6,98 (m, 2 H) 6,73 - 6,86 (m, 1 H) 6,00 (dd, J=7,07, 3,03 Hz, 1 H) 4,13 - 4,27 (m, 4 H) 3,93 - 4,08 (m, 1 H) 3,66 - 3,90 (m, 4 H) 2,35 (s, 1 H) 2,20 (s, 1 H) 1,99 (d, J=7,07 Hz, 3 H)	16
182		2-(3-Quinolin-6-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)-propan-2-ol	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,15 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,92 - 8,09 (m, 2 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 6,17 (s, 2 H) 5,79 (s, 1 H) 1,55 (s, 6 H)	22
183		1-(3-Quinolin-6-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)-etilamina	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,04 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H) 8,36 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 7,94 - 8,10 (m, 2 H) 7,79 (dd, J=8,72, 2,15 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H) 6,17 (s, 2 H) 4,30 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 1,90 (s, 3 H) 1,36 - 1,50 (m, J=6,44, 6,44 Hz, 3 H)	23

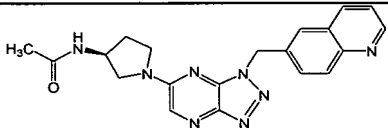
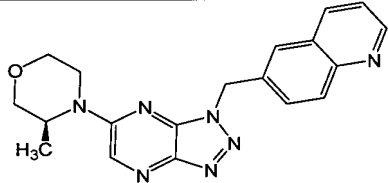
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
184		1-(3-Quinolyl)-6-ethyl-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyrazin-5-yl-ethanol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,01 (s, 1 H) 8,90 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H) 8,28 - 8,43 (m, 1 H) 8,02 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 6,19 (s, 2 H) 5,91 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 4,86 - 5,13 (m, 1 H) 1,43 - 1,55 (m, 3 H)	23
185		1-[(R)-1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-ethyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyrazina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,16 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 7,00 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J=8,46, 2,15 Hz, 1 H) 6,81 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,23 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 4,18 (s, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 2,07 (d, J=7,33 Hz, 3 H)	40

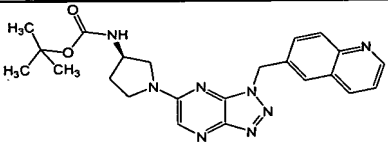
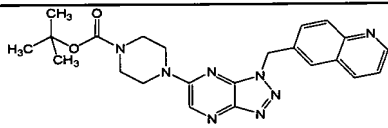
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
186		1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]-D-prolinamida	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2,12 - 2,23 (m, 3 H) 2,35 - 2,46 (m, 1 H) 3,72 (dt, J=9,66, 7,55 Hz, 1 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 4,64 (dd, J=8,34, 2,27 Hz, 1 H) 5,86 - 5,97 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,89 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 8,00 - 8,04 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 8,42 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,84 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H)	27
187		N,N-dimetil-2-[[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]óxi}etanamina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,13 (s, 6 H) 2,61 (t, J=5,67 Hz, 2 H) 4,50 (t, J=5,67 Hz, 2 H) 6,06 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,31, 4,03 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,69, 2,14 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=8,81 Hz, 1 H) 8,36 (dd, J=8,31, 1,01 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,90 (dd, J=4,15, 1,64 Hz, 1 H)	28

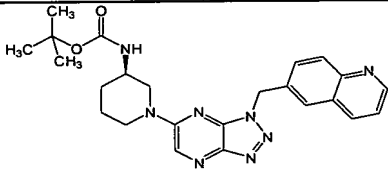
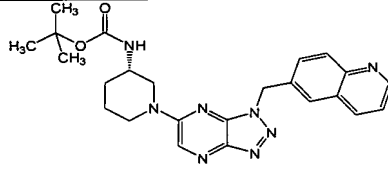
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
188		(1,1-dimetil-2- {[1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]amino)etil)carbamato de terc- butila	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16 (s, 6 H) 1,34 (s, 9 H) 3,59 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 5,87 (s, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,59, 1,52 Hz, 1 H) 7,95 - 8,01 (m, 2 H) 8,04 (t, J=5,43 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,35 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H)	27
189		3-amino-1- [1- (quinolin-6- ilmetil)-1H- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin-6- il]pirrolidino -3- carboxa- mida	(400 MHz, MeOD) δ ppm 2,03 - 2,13 (m, 1 H) 2,49 - 2,61 (m, 1 H) 3,68 (d, J=11,87 Hz, 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 2 H) 3,99 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 5,95 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,35 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,84 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H)	27

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
190		4,4-dimetil-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]imidazolidin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 3,79 (s, 2 H) 6,04 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,00 - 8,04 (m, 2 H) 8,37 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,72 (s, 1 H)	30
191		6-({6-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il}metil)quinolina	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 1,80 - 1,92 (m, 3 H) 2,17 - 2,29 (m, 1 H) 2,35 - 2,46 (m, 2 H) 2,53 - 2,71 (m, 3 H) 2,93 - 3,03 (m, 1 H) 3,44 - 3,54 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 1 H) 3,85 - 3,97 (m, 1 H) 4,54 - 4,83 (m, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,36 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	27

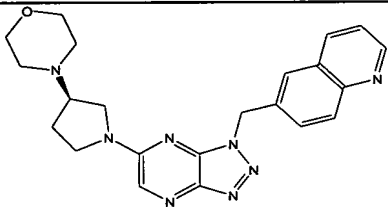
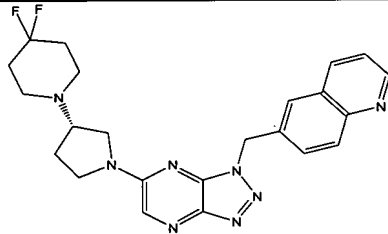
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
195		N-metil-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,92 (d, J=4,80 Hz, 3 H) 6,28 (s, 2 H) 7,69 (dd, J=8,34, 4,55 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 2 H) 8,55 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 9,02 (dd, J=4,42, 1,64 Hz, 1 H) 9,13 (q, J=4,46 Hz, 1 H) 9,41 (s, 1 H)	36
196		1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazino-6-carboxilato de metila	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 6,25 (s, 2 H) 7,49 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 4 H) 7,75 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,98 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,86 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H)	34
197		2-(4-{1-[(7-fluoroquinolin-6-il)metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il}-1H-pirazol-1-il)etanol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,78 (t, J=5,43 Hz, 2 H) 4,24 (t, J=5,43 Hz, 2 H) 6,18 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,44 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,93 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H)	39

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
198		N-((3S)-1-[1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-yl]pyrrolidin-3-yl)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,81 (s, 3 H) 1,87 - 1,98 (m, 1 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 3,41 - 3,50 (m, 2 H) 3,60 - 3,78 (m, 2 H) 4,39 (bs, 1 H) 5,91 (s, 2 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=6,57 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,35 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H)	27
199		6-((6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)-1H-[123]triazolo[45-b]pirazin-1-il}metil)quinolina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,21 (d, J=6,04 Hz, 3 H) 3,73 - 3,77 (m, 5 H) 5,92 - 5,93 (m, 2 H) 7,49 - 7,58 (m, 1 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,94 - 8,04 (m, 2 H) 8,30 - 8,39 (m, 1 H) 8,46 - 8,53 (m, 1 H) 8,84 - 8,93 (m, 1 H) (dois prótons alifáticos não resolvidos, devido ao pico de água)	27

Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
200		1-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbama-to de (R)-terc-butila	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,88 - 1,99 (m, 1 H) 2,10 - 2,22 (m, 1 H) 3,44 (dd, J=11,49, 4,42 Hz, 1 H) 3,61 - 3,73 (m, 3 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 5,91 (s, 2 H) 7,27 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,33 - 8,38 (m, 1 H) 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H)	26
201		4-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butila	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 3,41 - 3,49 (m, 4 H) 3,75 - 3,82 (m, 4 H) 5,93 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	26

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
202		1-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)piperidin-3-ylcarbamato de (R)-terc-butila	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,54 - 1,65 (m, 2 H) 1,79 - 1,89 (m, 1 H) 1,94 - 2,03 (m, 1 H) 3,24 - 3,27 (m, 1 H) 3,35 - 3,45 (m, 1 H) 3,50 - 3,61 (m, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,37 (dd, J=13,52, 3,41 Hz, 1 H) 5,93 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,98 - 8,03 (m, 2 H) 8,37 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,83 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H)	26
203		1-(3-(quinolin-6-ylmethyl)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)piperidin-3-ylcarbamato de (S)-terc-butila	(400 MHz, DICLOROMETANO-d ₂) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,58 - 1,69 (m, 2 H) 1,76 - 1,86 (m, 1 H) 1,95 - 2,04 (m, 1 H) 3,30 - 3,40 (m, 1 H) 3,46 - 3,57 (m, 1 H) 3,63 - 3,73 (m, 1 H) 3,92 - 4,01 (m, 1 H) 4,23 (dd, J=13,14, 3,28 Hz, 1 H) 5,86 (s, 2 H) 7,40 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,04 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,87 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	26

Exemplo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Método
204		2-((1-metil{(3R)-1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-il}amino)etanol. sal do TFA	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 2,43 (td, J=8,21, 5,05 Hz, 1 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 3,04 (s, 3 H) 3,34 - 3,46 (m, 3 H) 3,70 - 3,79 (m, 1 H) 3,86 - 3,97 (m, 3 H) 4,00 - 4,08 (m, 1 H) 4,20 - 4,32 (m, 2 H) 6,07 (s, 2 H) 7,90 (dd, J=8,34, 5,05 Hz, 1 H) 8,07 - 8,11 (m, 1 H) 8,18 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,86 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 9,09 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1 H)	41
205		1-[1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]pirrolidin-3-ol. sal do TFA	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1,96 - 2,04 (m, 2 H) 3,61 - 3,72 (m, 3 H) 4,39 - 4,49 (m, 1 H) 5,05 - 5,17 (m, 1 H) 5,91 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,36 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H)	41

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
206		6-({6-[(3R)-3-morfolin-4-ilpirrolidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il}metil)quinolina. sal do TFA	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,76 - 1,88 (m, 1 H) 2,16 - 2,27 (m, 1 H) 2,36 - 2,46 (m, 3 H) 2,86 - 2,97 (m, 1 H) 3,40 - 3,41 (m, 3 H) 3,55 - 3,66 (m, 4 H) 3,79 - 3,94 (m, 2 H) 5,91 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,36 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	41
207		6-({6-[(3S)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il}metil)quinolina. sal do TFA	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,86 - 2,02 (m, 5 H) 2,18 - 2,28 (m, 1 H) 2,54 - 2,65 (m, 4 H) 3,04 - 3,16 (m, 1 H) 3,33 - 3,38 (m, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 3,85 - 3,97 (m, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,33 - 8,38 (m, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H)	41

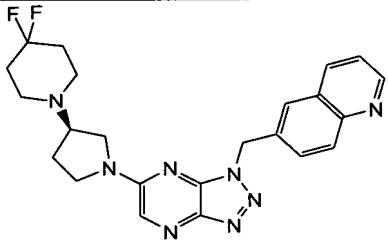
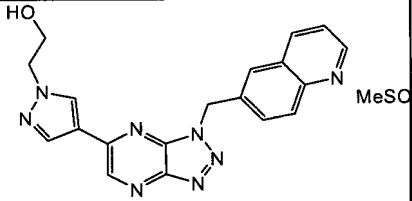
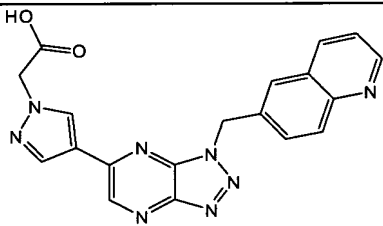
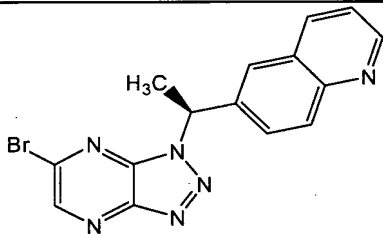
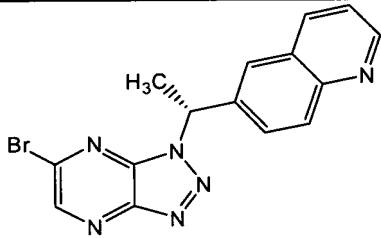
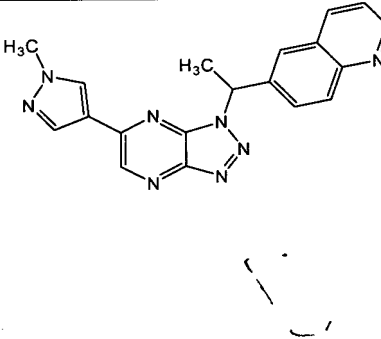
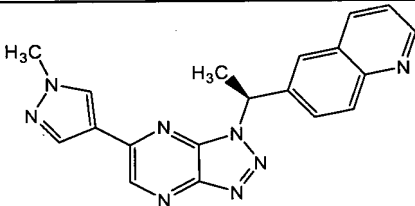
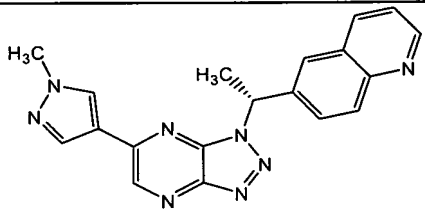
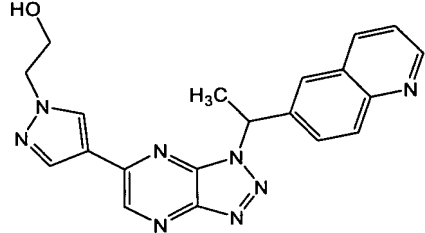
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN/LC-MS	Mé- todo
208		6-({6-[(3R)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-yl}metil)quinolina. sal do TFA	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,89 - 1,97 (m, 5 H) 2,18 -2,25 (m, 1 H) 2,52 - 2,64 (m, 4 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 2 H) 3,70 - 3,82 (m, 1 H) 3,86 - 3,94 (m, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 7,52 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,35 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H)	41

Tabela 5

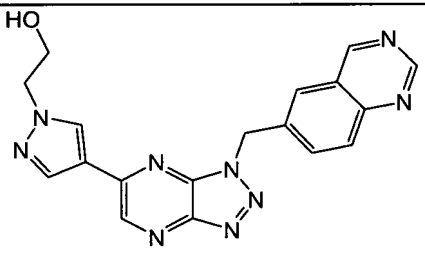
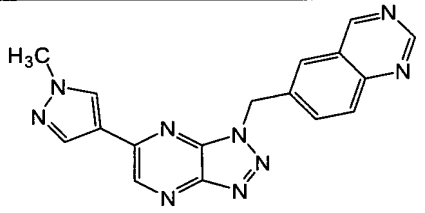
Exem plo	Estrutura	Nome	RMN	Méto- do
209		Sal de mesilato de 2-[4-(3-metil-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9,06 - 9,30 (m, 1 H) 8,89 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,33 - 8,40 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,94 - 8,09 (m, 2 H) 7,82 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 5,01 (s, 1 H) 4,24 (t, J=5,31 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=5,31 Hz, 2 H)	42

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN	Método
210		Ácido [4-(3-quinolin-6-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-acético	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,38 (dd, J=8,19, 1,60 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,98 - 8,08 (m, 2 H) 7,83 (dd, J=8,67, 1,88 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,29, 4,33 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 4,59 (s, 2 H)	43
211		N,N-dimetil-3-(4-(3-quinolin-6-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,47 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,94 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,44 (d, J= 7,83 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,06 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,85 (dd, J=8,72, 1,89 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 4,30 (t, J=6,69 Hz, 2 H), 3,07 (dt, J= 10,55, 5,21 Hz, 2 H), 2,77 (d, J= 4,55 Hz, 6 H), 2,16 - 2,25 (m, 2 H). LC-MS 413.	44

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN	Méto- do
212		6-[(S)-1-(6-Bromo- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin- 1-il)-etil]- quinolina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,99 (s, 1 H) 8,90 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1 H) 8,28 - 8,46 (m, 1 H) 7,94 - 8,08 (m, 2 H) 7,82 (dd, J=8,85, 2,07 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1 H) 6,50 - 6,66 (m, J=7,16 Hz, 1 H) 2,19 (d, J=6,97 Hz, 3 H)	44
213		6-{1-[6-(1-Metil-1H- pirazol-4- il)- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin- 1-il] -etil}- quinolina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,14, 1,51 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,35 - 8,43 (m, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 7,96 - 8,11 (m, 2 H) 7,81 - 7,94 (m, J=1,88 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,29, 4,14 Hz, 1 H) 6,46 - 6,65 (m, J=7,35 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 2,25 (d, J=7,16 Hz, 3 H)	42
214		6-[(S)-1-[6-(1- Metil-1H- pirazol-4- il)- [1,2,3]triaz olo[4,5- b]pirazin- 1-il]-etil]- quinolina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1 H) 8,87 - 8,96 (m, 1 H) 8,57 - 8,72 (m, 1 H) 8,36 - 8,47 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,98 - 8,14 (m, J=19,97 Hz, 2 H) 7,81 - 7,97 (m, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, J=8,29 Hz, 1 H) 6,50 - 6,69 (m, J=7,54 Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 2,27 (d, J=6,97 Hz, 3 H)	42

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN	Méto- do
215		6-((R)-1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il}-etil}-quinolina	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,20 (s, 1 H) 8,87 - 8,96 (m, 1 H) 8,57 - 8,72 (m, 1 H) 8,36 - 8,47 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,98 - 8,14 (m, J=19,97 Hz, 2 H) 7,81 - 7,97 (m, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, J=8,29 Hz, 1 H) 6,50 - 6,69 (m, J=7,54 Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 2,27 (d, J=6,97 Hz, 3 H)	42
216		2-{4-[3-(1-Quinolín-6-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-pirazol-1-il}-etanol	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,20 (s, 1 H) 8,82 - 8,92 (m, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,34 - 8,45 (m, 1 H) 8,22 - 8,33 (m, 1 H) 8,05 - 8,11 (m, 1 H) 7,96 - 8,04 (m, 1 H) 7,82 - 7,93 (m, 1 H) 7,44 - 7,59 (m, 1 H) 6,47 - 6,64 (m, 1 H) 4,88 - 5,05 (m, 1 H) 4,17 - 4,28 (m, 2 H) 3,71 - 3,86 (m, 1 H) 2,24 (d, J=7,16 Hz, 3 H)	42

Exemplo	Estrutura	Nome	RMN	Método
217		2-{4-[3-((S)-1-Quinolin-6-yl-ethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl]-pirazol-1-yl}-etanol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,35 - 8,46 (m, 1 H) 8,27 - 8,33 (m, 1 H) 7,97 - 8,11 (m, 2 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 7,53 (dd, J=8,19, 4,24 Hz, 1 H) 6,49 - 6,66 (m, 1 H) 4,98 (t, J=5,27 Hz, 1 H) 4,24 (t, J=5,27 Hz, 2 H) 3,72 - 3,84 (m, 2 H) 2,24 (d, J=7,16 Hz, 3 H)	42
218		2-{4-[3-((R)-1-Quinolin-6-yl-ethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-yl]-pirazol-1-yl}-etanol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1 H) 8,89 (dd, J=4,14, 1,70 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,35 - 8,46 (m, 1 H) 8,27 - 8,33 (m, 1 H) 7,97 - 8,11 (m, 2 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 7,53 (dd, J=8,19, 4,24 Hz, 1 H) 6,49 - 6,66 (m, 1 H) 4,98 (t, J=5,27 Hz, 1 H) 4,24 (t, J=5,27 Hz, 2 H) 3,72 - 3,84 (m, 2 H) 2,24 (d, J=7,16 Hz, 3 H)	42

Exem plo	Estrutura	Nome	RMN	Méto- do
219		2-[4-(3- Quinazo- lin-6- ilmetil-3H- [1 ,2,3]triazol o[4,5- b]pirazin- 5-il)- pirazol-1- il]-etanol	1H RMN (400 MHz, Me- OD) d ppm 3,95 (t, J=5,31 Hz, 2 H) 4,33 (t, J=5,31 Hz, 2 H) 6,23 (s, 2 H) 8,05 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,14 - 8,22 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)	42
220		6-[6-(1- Metil-1H- pirazol-4- il)-[1, 2,3]triazol o[4,5- b]pirazin- 1-ilmetil]- quinazoli- na	1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 3,93 (s, 3 H) 4,09 (q, J=5,14 Hz, 1 H) 6,19 (s, 2 H) 8,00 - 8,06 (m, 1 H) 8,08 - 8,15 (m, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H)	46

Ensaio Biológicos

Geral

Ensaio *in vitro* podem ser usados para determinar o nível de atividade e efeito dos diferentes compostos da presente invenção em uma ou mais das PKs. Ensaio similares podem ser designados junto com as mesmas linhagens para qualquer PK usando técnicas bem conhecidas no ramo. Ver por exemplo, Technikova-Dobrova Z, Sardanelli AM, Papa S FEBS Lett. 4 de Novembro de 1991; 292: 69 - 72.

Um procedimento geral é como segue: compostos e reagentes de ensaio de cinase são introduzidos em poços de testes. O ensaio é iniciado por adição da enzima cinase. Inibidores de enzima reduzem a atividade medida da enzima.

Presentemente, o ensaio espectrofotométrico contínuo-ligado foi usado para determinar o nível de atividade e efeito dos diferentes compostos da presente invenção na

atividade de tirosina cinase de HGFR no peptídeo de substrato Met-2. No ensaio espectrofotométrico contínuo-ligado a produção dependente do tempo de ADP pela cinase é determinada por análise da taxa de consumo de NADH por medição da diminuição na absorvância a 340 nm. Conforme a PK produz ADP, ela é reconvertida à ATP por reação com fosfoenolpiruvato e piruvato cinase. Piruvato também é produzido nesta reação. Piruvato é subsequentemente convertido para lactato por reação com lactato desidrogenase, que simultaneamente converte NADH para NAD. NADH tem uma absorvância mensurável a 340 nm ao passo que NAD não tem.

O protocolo presentemente preferido para conduzir os experimentos espectrofotométricos contínuo-ligados para PKs específicas é fornecido abaixo. Entretanto, a adaptação deste protocolo para determinar a atividade de compostos contra outros RTKs, assim como para CTKs e STKs, está adequadamente dentro do escopo do conhecimento daquele habilitado na técnica.

Ensaio espectrofotométrico contínuo-ligado do HGFR

Este ensaio foi usado para analisar a atividade de tirosina cinase de HGFR no peptídeo de substrato Met-2, um peptídeo derivado do ciclo de ativação do HGFR. Resultados do ensaio na forma de valores de K_i (μM) são resumidos na Tabela 6.

Materiais e Reagentes:

1. Enzima do HGFR da Upstate (Met, ativo) Cat. # 14-526
2. Peptídeo de Met-2 (Ciclo de ativação do HGFR) Ac-ARDMYDKEYYSVHNK (MW = 1960). Dissolver em 200 mM de HEPES, pH 7,5 a 10 mM de estoque.
3. PEP 1 M (fosfo-enol-piruvato) em 200 mM de HEPES, pH 7,5
4. 100 mM de NADH (B-Nicotinamida Adenina Dinucleótido, Forma Reduzida) em 200 mM de HEPES, pH 7,5
5. MgCl_2 4 M (Cloreto de Magnésio) em ddH_2O
6. DTT 1 M (Ditiotreitol) em 200 mM de HEPES, pH 7,5
7. 15 Unidades/mL de LDH (Desidrogenase Láctica)
8. 15 Unidades/mL de PK (Piruvato Cinase)
9. NaCl 5 M dissolvido em ddH_2O
10. Tween-20 (Grau de Proteína) 10 % de Solução
11. Tampão HEPES 1M: (N-[2-Hidroxetil]piperazino-N-[2-ácido etanossulfônico]) Sal de Sódio. Dissolver em ddH_2O , ajustar o pH a 7,5, levar ao volume de 1 L. Filtrar a 0,1 μm .
12. Água Grau HPLC; Burdick e Jackson #365-4, 1 X 4 litros (ou equivalente)
13. 100 % de DMSO (SIGMA)
14. Costar # 3880 – placas com metade da área de fundo plano preto e transparente para determinação de K_i e % de inibição

15. Costar # 3359 – placas de polipropileno de 96 poços, com fundo redondo para diluições em série

16. Costar # 3635 – placas de fundo plano transparente com placa UV para % de inibição

5 17. Beckman DU-650 w/ suporte de microcélula

16. Cuvete de microcélula com 4 posições Beckman

Procedimento:

Tampão de Diluição Prep (DB) para Enzima (para 30 mL prep)

10 1. Concentração final do DB é de 2 mM de DTT, 25 mM de NaCl₂, 5 mM de MgCl₂, 0,01 % de Tween-20, e 50 mM de tampão HEPES, pH 7,5.

2. Combinar 50 mM de HEPES adicionando-se 1,5 mL de HEPES 1M em 28,1 mL de ddH₂O. Adicionar o restante dos reagentes. No frasco cônico de 50 mL, adicionar 60 µL de DTT 1M, 150 µL de NaCl₂ 5M, 150 µL de MgCl₂ 1M, e 30 µL de Tween-20 10 % para fornecer o volume total de 30 mL.

15 3. Turbilhonar durante 5 a 10 segundos.

4. Fracionar DB a 1 mL/tubo e marcar os tubos como “DB HGFR”

5. Nota: Isto pode ser preparado e armazenado antecipadamente.

20 6. Congelar alíquotas não usadas em tubos microcentrifugadores a -20 °C de refrigeração.

Compostos Prep

1. Para a placa de diluição do composto, adicionar 4 µL de estoque 10 mM na coluna 1 da placa, e levar o volume a 100 µL com 100 % de DMSO.

25 2. Iniciar o método de diluição Precision 2000. Uma concentração final de 200 µM de composto em 50 % de DMSO, 100 mM de HEPES (diluição em série 1:2).

Tampão Enzimático Ligado Prep:

1. Concentração final no ensaio:

Reagente (Conc. Estoque)Conc. Final no Ensaio

30 a. PEP (1 M)1 mM

b. NADH (100 mM)300 µM

c. MgCl₂ (4 M)20 mM

d. DTT (1 M)2 mM

e. ATP (500 mM)300 µM

f. HEPES 200 mM (pH 7,5)100 mM

35 g. Piruvato Cinase (PK)15 unidades/mL

h. Desidrogenase Láctica (LDH)15 unidades/mL

i. peptídeo Met-2 (10 mM)0,500 mM

j. HGFR 50 nM

2. Para um tampão de reação 10 mL adicionar 10 μ L de PEP 1M, 33 μ L de NADH 100 mM, 50 μ L de $MgCl_2$ 4M, 20 μ L de DTT 1M, 6 μ L de ATP 500 mM, e 500 μ L de peptídeo Met-2 10 mM em tampão HEPES 100 mM, pH 7,5 e turbilhonamento/mistura.

- 5 3. Adicionar enzimas de ligação, LDH e PK, na mistura de reação. Misturar por inversão suave.

Administração de amostras

1. Ajustes do Espectrofotômetro:

- 10 i. Comprimento de onda da absorvância (λ): 340 nm
 ii. Tempo de Incubação: 10 min.
 iii. Tempo Conduzido: 10 min.
 iv. Temperatura: 37 °C

2. Adicionar 85 μ L de mistura de reação CE em cada reservatório da placa de ensaio.

- 15 3. Adicionar 5 μ L de composto diluído em um reservatório da placa de ensaio.

4. Adicionar 5 μ L de DMSO 50 % para o controle negativo na última coluna da placa de ensaio.

5. Misturar com pipeta multicanal ou agitador orbital.

6. Pré incubar durante 10 minutos a 37 °C.

- 20 7. Adicionar 10 μ L de HGFR 500 nM para cada reservatório da placa de ensaio; a concentração de HGFR final é de 50 nM em um volume final total de 100 μ L.

8. Medir a atividade durante 10 minutos a $\lambda = 340$ nm e 37 °C.

Tabela 6

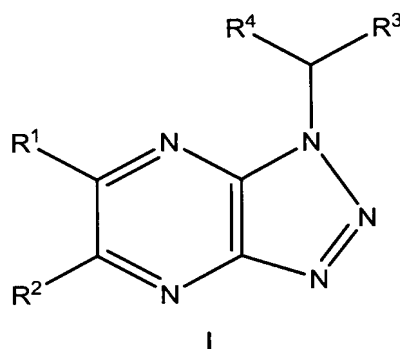
Exemplo	Ki	Exemplo	Ki	Exemplo	Ki	Exemplo	Ki
1	0,008	56	0,037	111	0,027	166	0,004
2	0,011	57	0,011	112	0,029	167	0,013
3	0,064	58	0,005	113	0,008	168	0,004
4	0,069	59	0,011	114	0,04	169	0,026
5	0,02	60	0,03	115	0,012	170	0,021
6	0,011	61	0,01	116	0,01	171	0,01
7	0,002	62	0,013	117	0,011	172	0,004
8	0,006	63	0,022	118	0,041	173	0,004
9	0,009	64	0,004	119	0,030	174	0,007
10	0,004	65	0,047	120	0,041	175	0,008

11	0,004	66	0,018	121	0,022	176	0,023
12	0,038	67	0,041	122	0,025	177	0,029
13	0,003	68	0,027	123	0,008	178	0,333
14	0,04	69	0,003	124	0,035	179	0,148
15	0,016	70	0,021	125	0,015	180	0,412
16	0,003	71	0,023	126	0,016	181	0,177
17	0,046	72	0,031	127	0,040	182	0,857
18	0,005	73	0,037	128	0,028	183	0,837
19	0,003	74	0,033	129	0,013	184	0,231
20	0,003	75	0,023	130	0,007	185	0,098
21	0,004	76	0,065	131	0,054	186	0,564
22	0,012	77	0,019	132	0,008	187	0,106
23	0,006	78	0,037	133	0,051	188	0,103
24	0,001	79	0,011	134	0,007	189	0,187
25	0,005	80	0,021	135	0,035	190	0,647
26	0,019	81	0,043	136	0,03	191	0,142
27	0,045	82	0,015	137	0,027	192	0,140
28	0,015	83	0,034	138	0,009	193	0,108
29	0,024	84	0,026	139	0,021	194	0,811
30	0,008	85	0,012	140	0,047	195	0,117
31	0,059	86	0,021	141	0,006	196	0,174
32	0,069	87	0,054	142	0,049	197	0,004
33	0,01	88	0,05	143	0,009	198	0,031
34	0,033	89	0,041	144	0,003	199	0,138
35	0,004	90	0,039	145	0,005	200	0,162
36	0,002	91	0,025	146	0,007	201	0,182
37	0,004	92	0,016	147	0,034	202	0,620
38	0,003	93	0,029	148	0,030	203	0,570
39	0,021	94	0,036	149	0,015	204	0,037
40	0,012	95	0,02	150	0,001	205	0,022
41	0,036	96	0,017	151	0,02	206	0,022
42	0,08	97	0,02	152	0,001	207	0,023
43	0,045	98	0,013	153	0,015	208	0,156
44	0,046	99	0,021	154	0,039	209	0,005
45	0,019	100	0,037	155	0,043	210	0,006
46	0,043	101	0,023	156	0,032	211	0,006

47	0,046	102	0,024	157	0,018	212	0,042
48	0,062	103	0,039	158	0,031	213	0,003
49	0,033	104	0,049	159	0,013	214	0,001
50	0,024	105	0,029	160	0,013	215	0,027
51	0,015	106	0,009	161	0,014	216	0,004
52	0,088	107	0,047	162	0,017	217	0,003
53	0,068	108	0,026	163	0,025	218	0,035
54	0,042	109	0,022	164	0,014	219	0,061
55	0,005	110	0,023	165	0,026	220	0,044

REIVINDICAÇÕES:

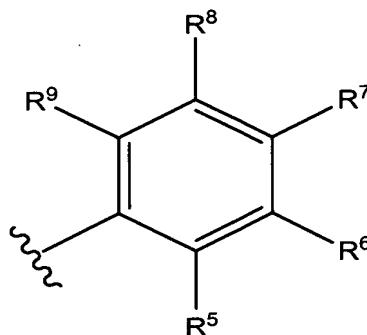
1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula I:



em que:

R¹ e R² são independentemente selecionados de hidrogênio, Br, Cl, F, -
5 O(CH₂)_nCH₃, -NR¹⁰C(O)OR¹², -(CR¹²R¹³)_nNR¹⁰R¹¹, -O(CH₂)_nOR¹⁰, -(CH₂)_nOR¹⁰, -C(O)R¹⁰,
-C(O)OR¹⁰, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -CF₃, -CF₂H, -
NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -N(CH₂)_n(cicloalquila C₃-C₈), -CN, -NO₂,
alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₈, heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8
10 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobicíclico de 8 a 10 membros, heteroarila
de 5 a 7 membros, arila C₆-C₁₀, alquenila C₂-C₆, e alquinila C₂-C₆ em que alquila de C₁-C₆,
cicloalquila C₃-C₈, heteroalíclico de 3 a 8 membros, heterobicíclico de 8 a 10 membros,
heteroarila de 5 a 7 membros, arila C₆-C₁₀, alquenila C₂-C₆, e alquinila C₂-C₆ são opcional-
mente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl,
F, -(CH₂)_nCH(OR¹⁰)CH₃, -(CH₂)_nOR¹⁰, -(CH₂)_nC(CH₃)₂OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰,
15 -(CR¹⁰R¹¹)_nC(O)OR¹⁰, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁰R¹¹)_nC(O)NR¹⁰R¹¹, -(CH₂)_nNR¹⁰R¹¹, -S(O)₂R¹⁰, -
S(O)R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -CF₃, -CF₂H, -(CH₂)_nNR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, -(CH₂)_nNR¹⁰C(O)OR¹¹,
-NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰C(O)OR¹¹, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -CN, -NO₂, oxo, alquila C₁-C₆, cicloalquila
C₃-C₈, -(CH₂)_n(heteroalíclico de 3 a 8 membros), -(CH₂)_n(heteroarila de 5 a 7 membros),
-(CH₂)_n(arila C₆-C₁₀), alquenila C₂-C₆, e alquinila C₂-C₆;

20 R³ é uma porção da fórmula:



em que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são independentemente selecionados de hidrogênio, Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 em que alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico C_3-C_8 , heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 ;

com a condição que um de R^7 e R^8 , ou R^8 e R^9 combinam-se para formar um anel selecionado de cicloalquila C_4-C_8 saturado, cicloalquila C_5-C_8 insaturado, heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroarila de 5 a 7 membros e arila C_6-C_{10} , em que o dito anel é opcionalmente substituído por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico C_3-C_8 , heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 ;

R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H, $-(CH_2)_nOR^{12}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{12}$, $-CHR^{12}(CH_2)_nOR^{13}$, $-C(O)OR^{12}$, $-(CH_2)_nCHR^{12}OR^{13}$, $-C(CH_3)_2(CH_2)_nOR^{12}$, $-CH_2CF_2H$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2NR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_nNR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_nCHOR^{12}(CH_2)_nOR^{13}$, $-(CH_2)_n(NR^{12}R^{13})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 7 membros), $-NR^{12}(CH_2)_n$ (heterociclo de 3 a 8 membros), $-(CH_2)_n$ (heterobíclico de 8 a 10 membros), $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros e alquinila C_2-C_6 , em que o dito heteroarila de 5 a 7 membros, e heterobíclico de 8 a 10 membros são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de $-(CH_2)_nOR^{12}$, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros e alquinila C_2-C_6 ; ou quando R^{10} e R^{11} são ligados ao mesmo átomo, R^{10} e R^{11} opcionalmente combinam-se para formar um anel heteroalíclico de 3 a 8 membros;

R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquila C_1-C_6 , $-C(O)CH_3$, cicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , heteroarila de 5 a 7 membros e alquinila C_2-C_6 , em que o dito heteroarila de 5 a 7 membros é opcionalmente substituído por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 ; ou quando R^{12} e R^{13} são ligados ao mesmo átomo,

R^{12} e R^{13} opcionalmente combinam-se para formar um anel heteroalíclico de 3 a 8 membros;

R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, F, alquila C_1 - C_6 e arila; e cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 e R^2 são independentemente selecionados de hidrogênio, Br, $-OR^{10}$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-NR^{10}C(O)OR^{12}$, $-(CR^{12}R^{13})_nNR^{10}R^{11}$, $-OCH_2(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, alquila C_1 - C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6 - C_{10} e alquenila C_2 - C_6 , em que alquila C_1 - C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6 - C_{10} e alquenila C_2 - C_6 são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$, $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1 - C_6 , cicloalquila C_3 - C_8 , $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 7 membros), $-(CH_2)_n$ (arila C_6 - C_{10}), alquenila C_2 - C_6 , e alquinila C_2 - C_6 .

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 e R^2 são independentemente selecionados de $-OR^{10}$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-NR^{10}C(O)OR^{12}$, $-(CR^{12}R^{13})_nNR^{10}R^{11}$, $-OCH_2(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, alquila C_1 - C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6 - C_{10} e alquenila C_2 - C_6 , em que alquila C_1 - C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6 - C_{10} e alquenila C_2 - C_6 são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$, $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1 - C_6 , cicloalquila C_3 - C_8 , $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 7 membros), $-(CH_2)_n$ (arila C_6 - C_{10}), alquenila C_2 - C_6 , e alquinila C_2 - C_6 .

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de

que R^1 é selecionado de Br, $-OR^{10}$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-NR^{10}C(O)OR^{12}$, $-(CR^{12}R^{13})_nNR^{10}R^{11}$, $-OCH_2(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, alquila C_1-C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} e alquenila C_2-C_6 , em que alquila C_1-C_6 , heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroalíclico de 3 a 8 membros-(heteroalíclico de 3 a 8 membros), heterobíclico de 8 a 10 membros, heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} e alquenila C_2-C_6 são opcionalmente substituídos por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nCH(OR^{10})CH_3$, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2OR^{10}$, $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_nNR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , $-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3 a 8 membros), $-(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 7 membros), $-(CH_2)_n$ (arila C_6-C_{10}), alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 .

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 e R^8 combinam-se para formar um anel selecionado de cicloalquila C_4-C_8 saturado, cicloalquila C_5-C_8 insaturado, heteroalíclico de 3 a 8 membros, heteroarila de 5 a 7 membros e arila C_6-C_{10} , em que o dito anel é opcionalmente substituído por uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de Br, Cl, F, $-(CH_2)_nOR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, oxo, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , heteroalíclico C_3-C_8 , heteroarila de 5 a 7 membros, arila C_6-C_{10} , alquenila C_2-C_6 , e alquinila C_2-C_6 .

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^9 é H.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é H.

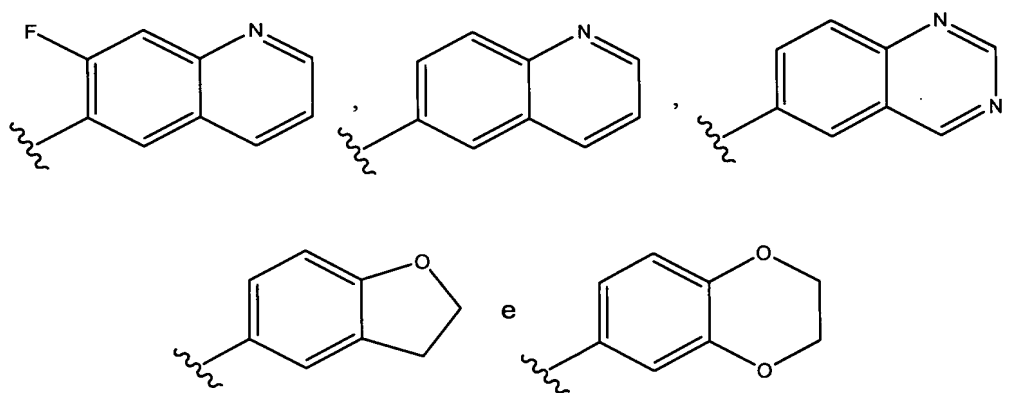
8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é H.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é alquila C_1-C_6 .

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é metila.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^5 e R^6 são H.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é selecionado de



13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é selecionado de

6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina,
N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-

5 il)benzamida,

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

N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida,

10 6-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina,
N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida,

6-((6-(3-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina,

6-((6-(4-metoxifenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina,

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

15 (R)-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina,

(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanol,

(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanamina,

6-[6-(1-etóxi-vinil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina,

2-[4-(3-quinolin-6-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol,

20 6-[6-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina, e

6-[6-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-quinolina; ou
um sal farmaceuticamente aceitável deste.

14. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende
25 um composto de acordo com a fórmula (I) como definido de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

15. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a

13 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratar um distúrbio relacionado a c-Met em um mamífero.

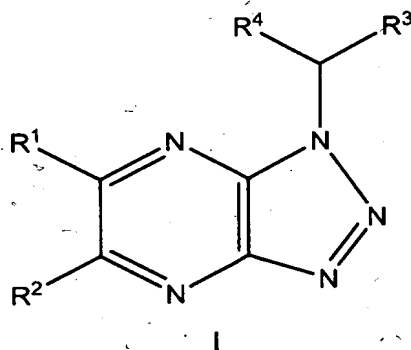
5 16. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de medicamento para o tratamento de câncer em um mamífero.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 16, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado de câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer pancreático, glioma, câncer de fígado, câncer gástrico, câncer de cabeça, 10 câncer de pescoço, melanoma, câncer renal, leucemia, mieloma, e sarcoma.

RESUMO:

"DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRAZINA ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-CÂNCER"

A invenção diz respeito a compostos da fórmula I



- 5 ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos aqui. A invenção também diz respeito a composições farmacêuticas contendo os compostos da fórmula I e a métodos de tratar distúrbios hiperproliferativos em um mamífero administrando-se os compostos da fórmula I.