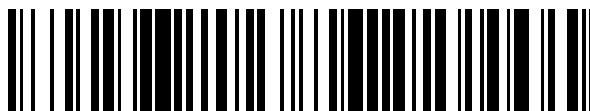


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 355**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2013 PCT/KR2013/008740**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15046653**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2013 E 13894061 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 3053923**

54 Título: **Derivados de triazolopirazina como inhibidores de tirosina cinasa**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.07.2018**

73 Titular/es:

**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL  
TECHNOLOGY (50.0%)  
141 Gajeong-ro Yuseong-gu  
Daejeon 305-343, KR y  
HANDOK INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JUNG, HEE JUNG;  
HA, JAE DU;  
CHO, SUNG YUN;  
KIM, HYOUNG RAE;  
LEE, KWANG HO;  
LEE, CHONG OCK;  
CHOI, SANG UN y  
PARK, CHI HOON**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 675 355 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de triazolopirazina como inhibidores de tirosina cinasa

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazolopirazina que tienen actividad inhibidora de tirosina cinasa y a una composición farmacéutica que contiene los mismos como un principio activo para su uso en la prevención y el tratamiento de diversos trastornos hiperproliferativos.

10

Técnica antecedente

Las proteína cinasas (PK, *protein kinases*) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo en los restos de tirosina, serina y treonina de las proteínas. Las proteína cinasas juegan un papel clave en la señalización del factor de crecimiento que induce el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular, y por tanto las actividades de las proteína cinasas influyen en casi todos los aspectos de la vida celular.

15

Las rutas de señalización celular anómalas debidas a mutaciones o sobreexpresiones de las proteína cinasas están estrechamente relacionadas con las enfermedades del estroma, incluidas las enfermedades que, comparativamente, no ponen en peligro la vida, como la psoriasis, las enfermedades tóxicas (patógenas), como los cánceres.

20

Las proteína cinasas pueden clasificarse en tirosina cinasas (TK, *tyrosine kinases*) y serina-treonina cinasas (STK, *serine-threonine kinases*).

25

Uno de los principales aspectos de las tirosina cinasas es su implicación con los receptores del factor de crecimiento. Los receptores del factor de crecimiento son proteínas de la superficie celular. Cuando se unen a ligandos del factor de crecimiento, los receptores del factor de crecimiento se convierten en formas activas, que interaccionan con las proteínas en la superficie interna de las membranas celulares. Esto conduce a la fosforilación del receptor en los restos de tirosina y otras proteínas y a la formación de complejos con una variedad de moléculas de señalización citoplasmática dentro de la célula que, a su vez, afectan a numerosas respuestas celulares tales como el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular y a efectos metabólicos en el microambiente extracelular, etc (Schleessinger y Ullrich, *Neuron*. 9: 303-391(1992)).

30

Los receptores del factor de crecimiento con actividad tirosina cinasa se conocen como tirosina cinasas receptoras (RTK, *receptor tyrosine kinases*). Las tirosina cinasas receptoras incluyen una gran familia de receptores transmembranarios que presentan diversas actividades biológicas.

35

Actualmente, se han identificado al menos 19 subfamilias de tirosina cinasas receptoras, denominada subfamilia "HER RTK" que incluye el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), HER2, HER3, HER4 y similares. Estas tirosina cinasas receptoras están compuestas por un dominio de unión a ligando glicosilado extracelular, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático intracelular que puede fosforilar restos de tirosina en proteínas.

40

Otra subfamilia de tirosina cinasas receptoras está compuesta por un receptor de insulina (RI), un receptor del factor I de crecimiento insulínico (IGF-1R, *insulin-like growth factor I receptor*) y un receptor relacionado con el receptor de insulina (RRI). El RI y el IGF-1R interaccionan con la insulina, el IGF-I y el IGF-II para formar un heterotetrámero de dos subunidades  $\alpha$  glicosiladas completamente extracelulares y dos subunidades  $\beta$  que atraviesan la membrana celular y que contienen el dominio de tirosina quinasa.

45

Incluso otra subfamilia de receptores de tirosina cinasa se conoce como grupo de receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), que incluye PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSFIR, c-Kit y c-Fms. Estos receptores están constituidos por dominios extracelulares glicosilados compuestos por números variables de bucles similares a inmunoglobulina y un dominio intracelular. Se ha sabido de una subfamilia de receptores de cinasa hepática fetal (Flk, *fetus liver kinase*), que está incluida en el grupo de PDGFR debido a su similitud con la subfamilia de PDGFR. La subfamilia Flk está compuesta por cinasa 1 receptora hepática fetal con dominio de inserto cinasa (KDR/F1K-1), Flk-1R, Flk-4 y tirosina cinasa 1 o 3 similar a Fms (flt-1).

50

MET, que es un tipo de familia de receptores del factor de crecimiento tirosina quinasa, denominada c-Met, y se ha considerado que desempeña un papel en el crecimiento y la metástasis de cáncer primario como un receptor tirosina cinasa humano del factor de crecimiento de hepatocitos (hHGFR, *human hepatocyte growth factor receptor*) (Plowman et al., *DN&P*, 7 (6):334-339 (1994)).

60

Además de las tirosina cinasas receptoras (RTK), también existe una familia particular de TK intracelulares completas denominada "tirosina cinasas no receptoras" o "tirosina cinasas celulares" (CTK, *cellular tyrosine kinases*). Las tirosina cinasas no receptoras no contienen dominios extracelulares ni transmembranarios, y están compuestas por las subfamilias Src, Frk, Btk, Csk Abl, Zap70, Fes, Fak, Jak Ack. De estas, la subfamilia Src incluye

65

Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, AUR1 (Aurora-B), AUR2 (Aurora-A), AUR3 (Aurora-C), Yrk y similares (Bolen, Oncogene. 8: 2025-2031(1993)).

5 Las enfermedades patógenas asociadas a las tirosina cinasas receptoras y a las tirosina cinasas no receptoras, incluyen psoriasis, cirrosis hepática, diabetes, angiogénesis, reestenosis, enfermedades oculares, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, retinopatías y enfermedades similares.

10 De las PK descritas anteriormente, las tirosina cinasas receptoras, tales como Bcr-Abl, EGFR y VEGFR, se han estudiado intensamente como dianas farmacológicas favorables contra el cáncer y se han desarrollado y comercializado fármacos contra el cáncer, tales como Gleevec o Iressa.

15 Además, en las RTK que se han estudiado como dianas farmacológicas contra el cáncer, se han desarrollado muchos fármacos contra el cáncer dirigidos a c-Met (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, HGF/SF, *hepatocyte growth factor/scatter factor*) (J. G. Christensen, J. Burrows et al., Cancer Letters, Cancer Letters, 2005, 225, 1-26; WO 2004/076412; WO 2006/021881 A; WO 2006/021886; WO 2007/064797).

20 El documento KR 20120125261 A desvela una triazolopiridina y a triazolopirazina para inhibir la ruta de HGF/c-Met de manera que sea útil para el tratamiento del cáncer; una composición de las mismas; y un método de uso para dicho tratamiento. La posición 1 de la triazolopiridina desvelada no incluye un anillo de piperidinilo o morfolinilo, sino un anillo de arilo o heteroarilo.

25 El documento US 7732604 B2 desvela un derivado de triazolopirazina que es útil para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo. La posición 1 de la triazolopiridina desvelada no incluye un anillo de piperidinilo o morfolinilo, sino un anillo de arilo o heteroarilo. El Journal of Medicinal Chemistry, vol. 55, págs. 8091-8109, 27 de agosto de 2012, examina la relación entre la estructura y actividad de un derivado de triazolopirazina, como un inhibidor de c-Met, para obtener un compuesto con actividad óptima. La posición 1 de la triazolopiridina desvelada no incluye un anillo de piperidinilo o morfolinilo, sino un anillo de arilo o heteroarilo.

30 c-Met está sobreexpresado o activado en muchos cánceres humanos, tales como cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de piel, cáncer de riñón, cáncer de colon y cáncer pancreático, implicado en la progresión y metástasis tumoral, en la formación de tumores y aumento de la movilidad e invasividad celular (J. G. Christensen et al., Cancer Letters, 225:1-26(2005); W. G. Jiang et al., Critical Reviews in Oncology/Hematology, 53:35-69(2005)). c-Met y su ligando HGF están expresados en muchos tejidos, pero en casos normales, sus expresiones están restringidas principalmente en células progenitoras epiteliales y mesenquimatosas. c-Met y HGF/SF son necesarios en el crecimiento normal de mamíferos y se ha descubierto que son importantes en la metástasis, proliferación y supervivencia celular, diferenciación morfogénica y organización de estructuras tubulares tridimensionales (células tubulares renales y formación de líneas). El HGF/SF es un factor de angiogénesis, y la señalización de c-Met en células endoteliales induce respuestas celulares necesarias para una angiogénesis (proliferación, movilidad e invasión).

45 Se descubrió que c-Met y su ligando HGF, se coexpresaban a niveles elevados en varios cánceres humanos. Sin embargo, dado que los receptores y ligandos normalmente se expresan dependiendo de diferentes tipos de células, en la mayoría de los casos, la señalización de c-Met generalmente está regulada por una interacción tumor-estroma.

Además, en diversos cánceres humanos se observaron amplificación, mutación y reordenación génica de c-Met. Las familias con mutaciones en la línea germinal que activan la c-Met cinasa son propensas a tumores renales múltiples, así como a tumores en otros tejidos.

50 Se descubrió que la expresión de c-Met y/o HGF/SF se correlaciona con el estado de progresión de la enfermedad de diferentes tipos de cánceres (pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovario, estómago, piel y hueso), y que la sobreexpresión de c-Met y/o HGF/SF se correlaciona con resultados de enfermedad y pronósticos malos en muchos cánceres humanos importantes, incluido el de pulmón, hígado, gástrico y mama. Se comunicó que c-Met estaba directamente implicado en cánceres sin un régimen de tratamiento satisfactorio, tales como el cáncer pancreático, glioma y cáncer hepatocelular, y se comunicó que el cáncer de pulmón causado por la activación de la ruta de señalización de ERBB3 tiene resistencia contra Gefitinib (nombre del producto: Iressa) a través de la sobreexpresión de c-Met (J.A. Engelman, K. Zejnullahu et. al. Science, 316:1039-1043(2007)).

60 HGF/SF se une a un dominio extracelular de c-Met para activar c-Met, y la activación de c-Met induce la fosforilación de tirosina y la señalización aguas abajo a través de activaciones de PI3-cinasa y Ras/MAPK mediadas por Gab1 y Grb2, respectivamente, induciendo así la movilidad y la proliferación celular.

65 Se descubrió que c-Met interactúa con otras proteínas que inducen la activación, transformación e invasión del receptor, y se comunicó que c-Met interactúa con la integrina  $\alpha 6 \beta 4$  (un receptor de la matriz extracelular (MEC), tal como laminina) para promover el crecimiento invasivo dependiente de HGF/SF.

Por lo tanto, los autores de la presente invención, mientras realizaban estudios para desarrollar inhibidores de proteína cinasa, observaron experimentalmente que los compuestos de morfolino pirimidina, con estructuras particulares, tenían un excelente efecto de inhibición de las proteína cinasas, tales como c-Met, Ron, KDR, Lck, Flt1, Flt3, Tie2, TrkA, TrkB, b-Raf y Aurora-A, y por lo tanto podían ser útiles para la prevención y el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Problema técnico

Los autores de la presente invención se han esforzado en desarrollar una composición para su uso en la prevención o el tratamiento eficaz de diversos trastornos hiperproliferativos causados por la actividad anómala de la tirosina cinasa, buscando compuestos que tengan actividad inhibitoria de tirosina cinasa. Como resultado, los autores de la presente invención, han descubierto que los nuevos derivados de triazolopirazina de la fórmula química 1 mostrada más adelante, hasta ahora desconocidos, se unen al factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) activando la fosforilación, inhibiendo por tanto de manera significativa la actividad de c-Met cinasa lo que ocasiona la proliferación, migración, invasión y angiogénesis celular, y de este modo se completa la presente invención.

Por tanto, la presente invención se ha concebido en vista de los problemas anteriormente mencionados, y un aspecto de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado de triazolopirazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga, como principio activo, el nuevo derivado de triazolopirazina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad de c-Met tirosina cinasa.

Otro aspecto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga, como principio activo, el nuevo derivado de triazolopirazina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

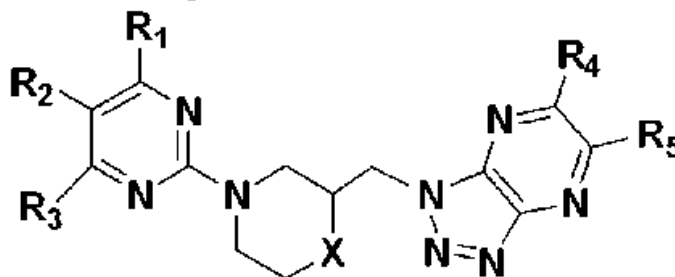
Otros propósitos y ventajas de la presente divulgación quedarán aclarados con la siguiente descripción detallada de la invención, sus reivindicaciones y dibujos.

Otros propósitos y ventajas de la presente divulgación quedarán aclarados con la siguiente descripción detallada de la invención, sus reivindicaciones y dibujos.

Solución técnica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado de triazolopirazina representado por la fórmula química 1:

Fórmula química 1



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, heterocicloalquilo 5 a 6 miembros, heterocicloalqueno de 5 a 6 miembros heterocicloalqueno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo sustituido con halógeno, acil piperazina o piperazinil carbonilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, hidroxil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; en donde al menos uno de R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> no es hidrógeno; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, heteroarilo 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o fenilo sustituido con ciano, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; en donde al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no es hidrógeno; y X es oxígeno o carbono.

Los inventores de la presente invención se han esforzado por desarrollar una composición para su uso en la prevención eficaz o el tratamiento de diversos trastornos hiperproliferativos causados por la actividad de la tirosina cinasa anormal mediante la búsqueda de compuestos que tienen actividad inhibitoria de tirosina cinasa. Como resultado, los inventores de la presente invención han descubierto que los nuevos derivados de triazolopirazina de la fórmula química 1 a continuación, que no se han conocido hasta ahora, inhiben significativamente la actividad c-Met cinasa.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula química 1 de la presente invención se unen al factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) para activar la fosforilación, inhibiendo significativamente la actividad c-Met cinasa que provoca la proliferación celular, migración, invasión y angiogénesis. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el uso en el tratamiento o la prevención de diversos trastornos proliferativos mediados por activación hiperproliferativa celular y angiogénesis excesiva.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a elementos de halógeno, por ejemplo, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono saturado que contiene oxígeno, azufre o nitrógeno como un heteroátomo en el mismo. Preferentemente, el heteroátomo es nitrógeno u oxígeno. El número de heteroátomos es de 1 a 4 y preferentemente de 1 a 2. La expresión "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros" significa que el total de átomos de carbono y heteroátomos que constituyen el anillo es de 5 a 6.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un radical formado mediante la retirada del hidrógeno del alcohol, y el número de átomos de carbono en el sustituyente no se incluye en los casos en donde alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> está sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o cadena ramificada, y por ejemplo, incluye metilo, etilo, propilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares. Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> significa un grupo alquilo que tiene una unidad alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, y el número de átomos de carbono en el sustituyente no se incluye en los casos en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> está sustituido. En la fórmula química 1, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> es preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y más preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

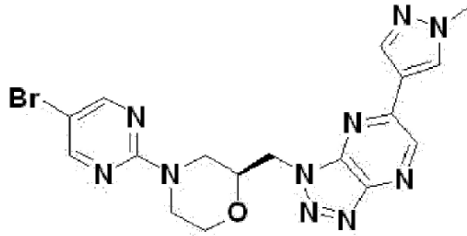
Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático heterocíclico que contiene oxígeno, azufre o nitrógeno como un heteroátomo en el mismo. Preferentemente, el heteroátomo es nitrógeno u oxígeno y más preferentemente nitrógeno. El número de heteroátomos es de 1 a 4 y preferentemente de 1 a 2. En el heteroarilo, el arilo es preferentemente monoarilo o biarilo.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, en la fórmula química 1, R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> cada una pueden ser independientemente hidrógeno; halógeno; pirazol sustituido con metilo, hidroxi etilo, piperidina o N-metil piperidina; tetrahidropiridina sin sustituir o sustituido con metilo o hidroxi etilo; fenilo sustituido con halógeno, morfolinetoxi, piperaziniletoti, piperazinilmetilo, morfolinmetilo, acetil piperazina o piperazinil carbonilo; morfolinetoti; piperaziniletoti; o piperidina sin sustituir o sustituida con metilo o hidroxi etilo, en donde dos de R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> son hidrógeno.

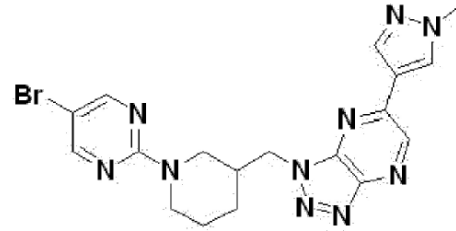
De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, en la fórmula química 1, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> cada una pueden ser independientemente hidrógeno; N-metil pirazol; o fenilo sustituido con ciano o halógeno, en donde uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es hidrógeno.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la triazolopirazina representada por la fórmula química 1 puede seleccionarse entre el grupo que consiste en compuestos representados mediante las fórmulas químicas 2 a 50 a continuación:

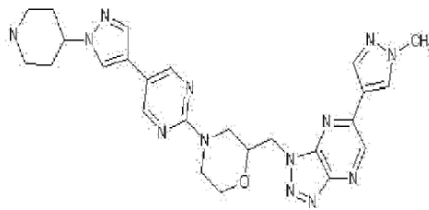
Fórmula química 2



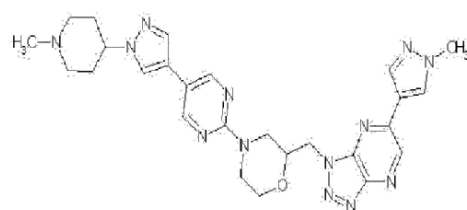
Fórmula química 3



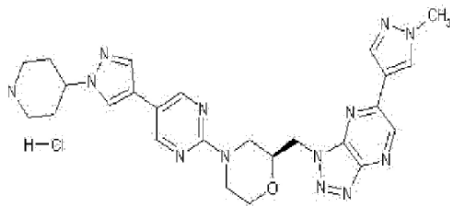
Fórmula química 4



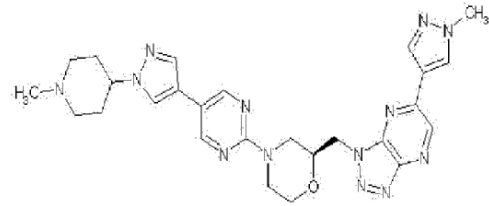
Fórmula química 5



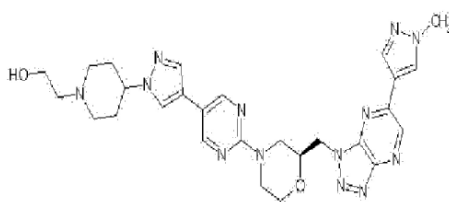
Fórmula química 6



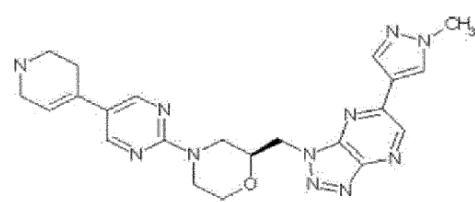
Fórmula química 7



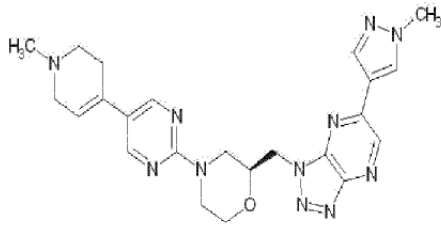
Fórmula química 8



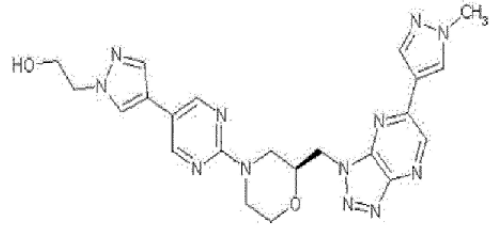
Fórmula química 9



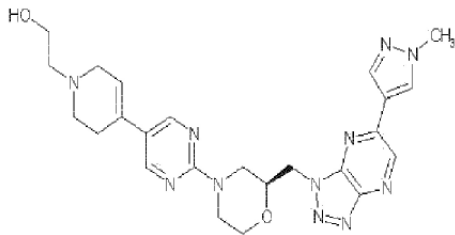
Fórmula química 10



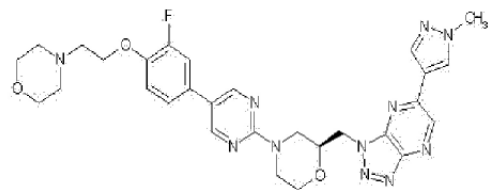
Fórmula química 11



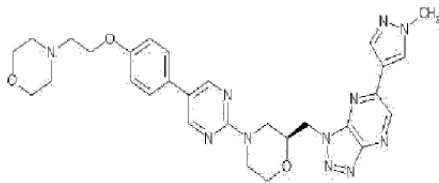
Fórmula química 12



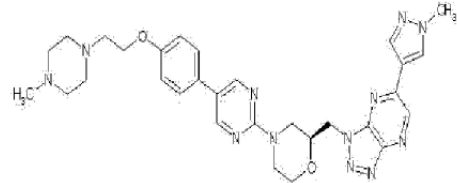
Fórmula química 13



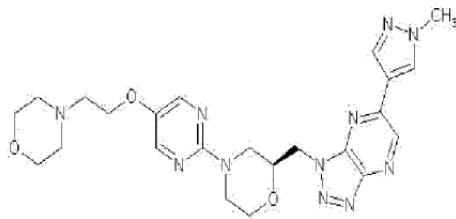
Fórmula química 14



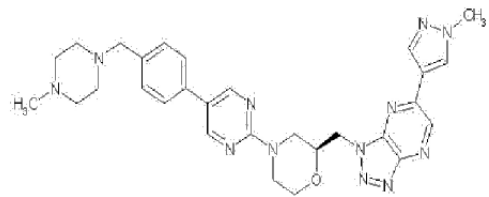
Fórmula química 15



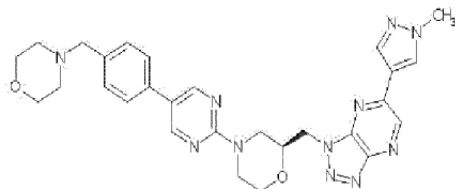
Fórmula química 16



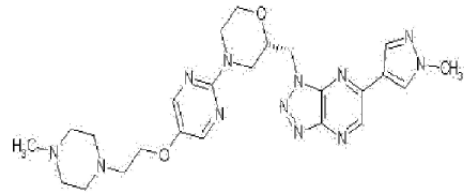
Fórmula química 17



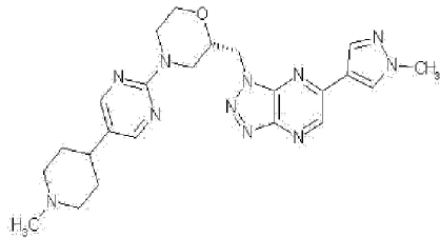
Fórmula química 18



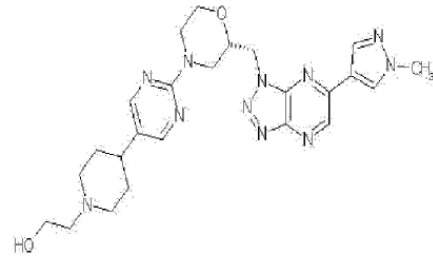
Fórmula química 19



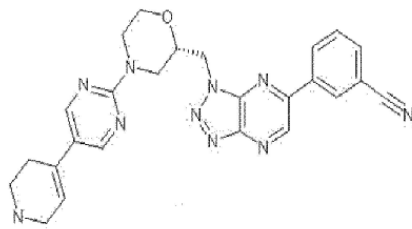
Fórmula química 20



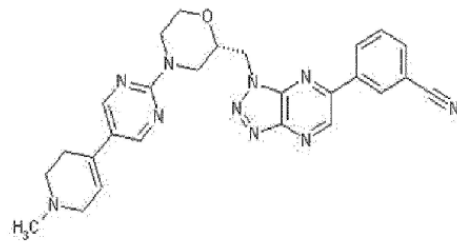
Fórmula química 21



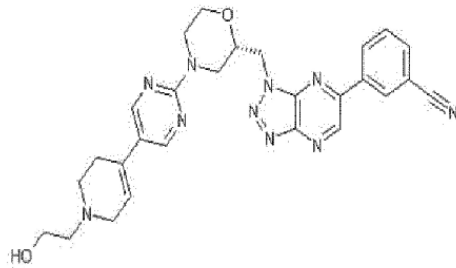
Fórmula química 22



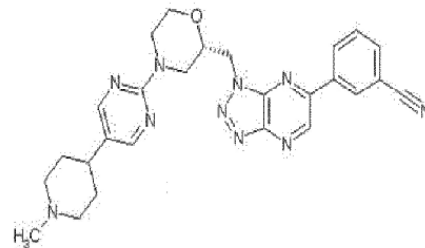
Fórmula química 23



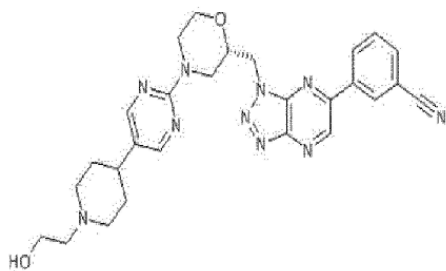
Fórmula química 24



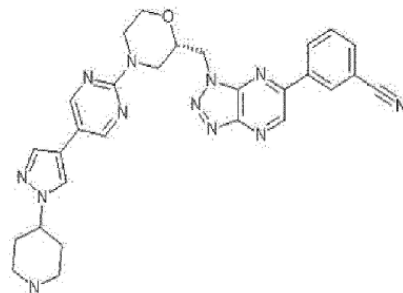
Fórmula química 25



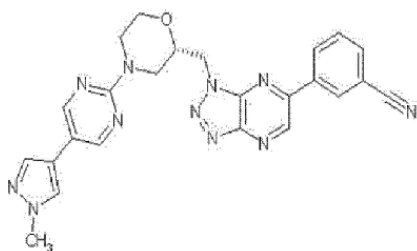
Fórmula química 26



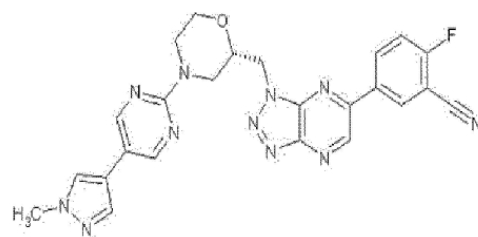
Fórmula química 27



Fórmula química 28

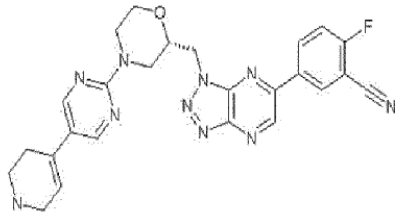


Fórmula química 29

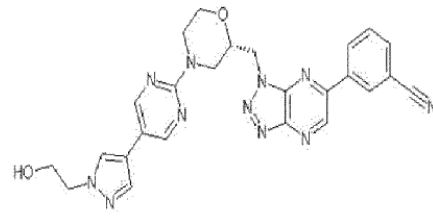




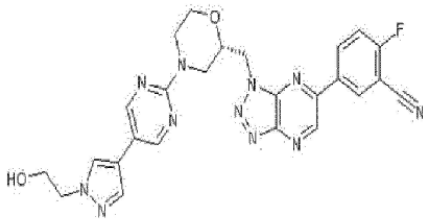
Fórmula química 30



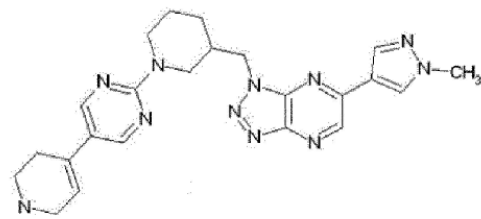
Fórmula química 31



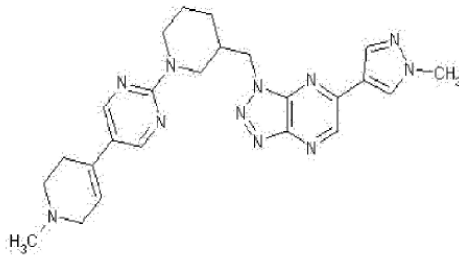
Fórmula química 32



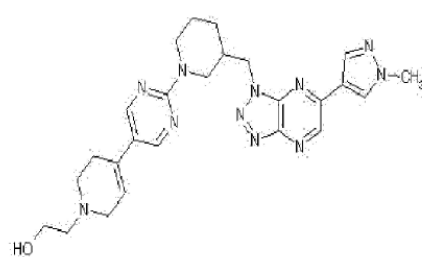
Fórmula química 33



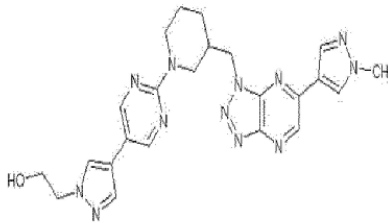
Fórmula química 34



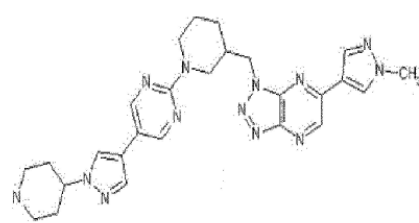
Fórmula química 35



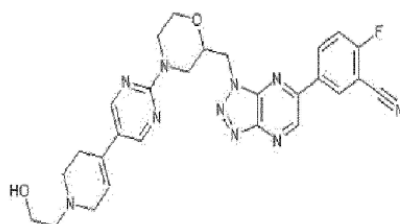
Fórmula química 36



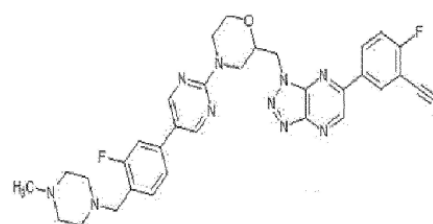
Fórmula química 37



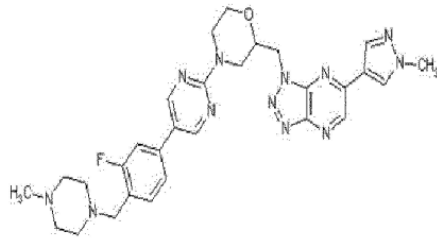
Fórmula química 38



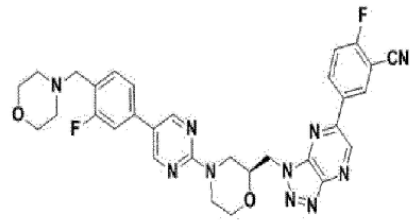
Fórmula química 39



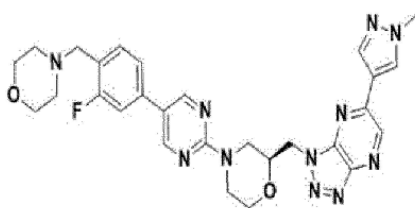
Fórmula química 40



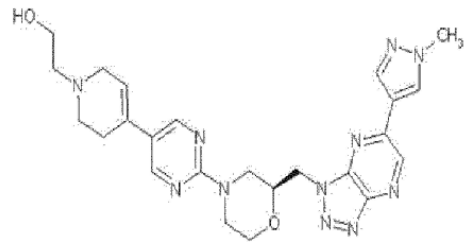
Fórmula química 41



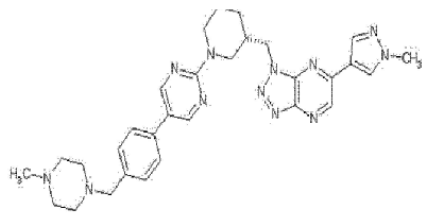
Fórmula química 42



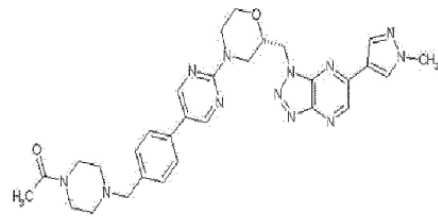
Fórmula química 43



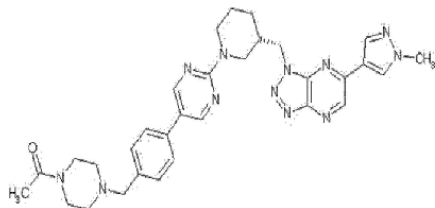
Fórmula química 44



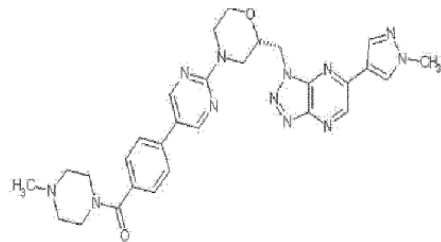
Fórmula química 45



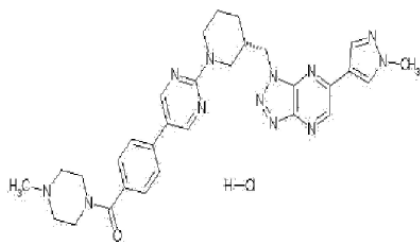
Fórmula química 46



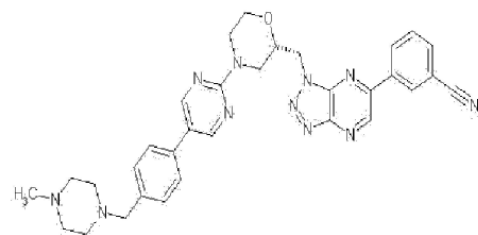
Fórmula química 47



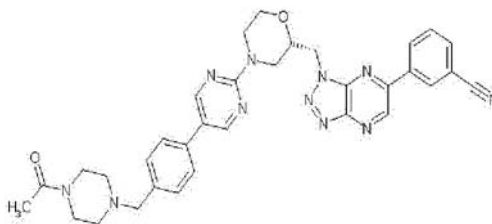
Fórmula química 48



Fórmula química 49



## Fórmula química 50



De acuerdo con una o más realizaciones preferidas de la presente invención, el derivado de triazolopirazina puede seleccionarse entre el grupo que consiste en compuestos representados por las fórmulas químicas 6 a 9, 11 a 13, 17, 23, 24, 26 a 32 y 38.

De acuerdo con la presente invención, los 18 compuestos enumerados tienen valores de  $Cl_{50}$  muy bajos en la actividad inhibitoria de c-Met cinasa e inhiben la proliferación de células cancerígenas con alta eficacia. Por lo tanto, estos compuestos pueden ser útiles como una composición terapéutica muy efectiva para diversos trastornos hiperproliferativos que incluyen cánceres.

El derivado de triazolopirazina de la presente invención puede usarse como una sal farmacéuticamente aceptable, y como la sal, es útil una sal de adición de ácido formada por un ácido libre farmacéuticamente aceptable. Como el ácido libre, puede usarse un ácido inorgánico y un ácido orgánico.

Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable del derivado de triazolopirazina de la presente invención puede seleccionarse del grupo que consiste en clorhidrato, bromato, sulfato, fosfato, citrato, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, gluconato, metanosulfonato, gliconato, succinato, 4-toluenosulfonato, gluturonato, embonato, glutamato o aspartato, pero no se limita a los mismos, y por lo tanto incluye todas las sales formadas usando diversos ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos que se usan convencionalmente en la técnica.

Además, el derivado de triazolopirazina de la presente invención puede existir en forma de solvato (por ejemplo, hidrato).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para inhibir la actividad de c-Met tirosina cinasa, conteniendo la composición farmacéutica, como principio activo, el derivado de triazolopirazina anterior de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, conteniendo la composición farmacéutica, como principio activo, el derivado de triazolopirazina anterior de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dado que el nuevo derivado de triazolopirazina utilizado en el presente documento se ha descrito anteriormente, para evitar una repetición excesiva se omitirán sus descripciones.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno hiperproliferativo" se refiere a una enfermedad causada por un exceso de crecimiento, división y migración celular, que no está regulado por restricciones generales en animales que se desarrollan con normalidad. Los ejemplos de enfermedades hiperproliferativas que se previenen o tratan mediante la composición de la presente invención incluyen cáncer, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, eritrosis, retinopatía proliferativa, psoriasis, artritis reumatoide, artrosis, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, reestenosis, aterosclerosis, enteroadhesión, úlceras, cirrosis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órganos y glomerulopatía, pero no se limitan a estas, y por lo tanto incluyen todas las enfermedades hiperproliferativas causadas por proliferación celular anómala y angiogénesis excesiva.

Más preferentemente, los ejemplos de cáncer, que es una de las enfermedades hiperproliferativas que se pueden prevenir o tratar mediante la composición de la presente invención, incluyen, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de células renales, cáncer de próstata o tumor cerebral.

En los casos en los que la composición de la presente invención se prepara como una composición farmacéutica, la composición farmacéutica de la presente invención contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene la composición farmacéutica de la presente invención, es uno que se utiliza convencionalmente para la formulación, y como ejemplos de los mismos pueden incluirse, pero sin limitación, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábiga, fosfato de calcio, alginato, gelatina, silicato de

calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener, además de los principios anteriores, un lubricante, un agente humectante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un emulsionante, un agente de suspensión, un conservante y similares. En Remington's Pharmaceutical Sciences (19ª ed., 1995) se describen con detalle vehículos y agentes adecuados farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral, y como ejemplos de administración parenteral puede incluirse la inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal y transdérmica.

Una dosis de administración adecuada de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dependiendo de diversos factores, tales como el método de formulación, la manera en la que se administra, la edad, el peso corporal, el sexo y la morbilidad del paciente, la dieta, la vía de administración, la tasa de excreción y la sensibilidad de la respuesta. La dosis diaria de la composición farmacéutica de la presente invención puede ser, por ejemplo, de 0,001 a 100 mg/kg.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en un envase monodosis o multidosis, como una forma de dosificación general, utilizando los vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica. La forma de dosificación se refiere, por ejemplo, a formulaciones de administración oral (comprimido, cápsula o polvo), intrabucal, sublingual, intrarrectal, intravaginal, intranasal, tópica o parenteral (incluyendo administración intravenosa, la formulada con esponja, administración muscular, subcutánea e intravascular). Por ejemplo, el compuesto de acuerdo con la presente invención puede administrarse por vía oral, intrabucal, sublingual, en forma de un comprimido que contenga almidón o lactosa, en forma de cápsula con o sin excipientes, o en forma de elixir o suspensión que contenga productos químicos edulcorantes o colorantes. La preparación líquida puede formularse con aditivos farmacéuticamente aceptables, tal como una suspensión (por ejemplo, glicérido semisintetizado, tal como metilcelulosa o Witepsol; o una mezcla de glicéridos, tal como una mezcla de aceite de semilla de albaricoque y éster PEG-6 o una mezcla de PEG8 y glicérido caprílico/cáprico). En casos de administración parenteral, por ejemplo, inyección intravenosa, intracavernosa, intramuscular, subcutánea e intravascular, es preferible utilizar una solución acuosa esterilizada, y aquí, la solución puede contener otros materiales (por ejemplo, sal o monosacárido, tal como manitol o glucosa) para que sea isotónica con la sangre.

Aunque no de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para la prevención o el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo el método la administración del derivado de triazolopirazina anterior de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dado que el derivado de triazolopirazina, y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que se utilizan en la presente invención, y las enfermedades hiperproliferativas que pueden prevenirse o tratarse mediante la composición de la presente invención, se han descrito anteriormente, para evitar una repetición excesiva se omitirán sus descripciones.

#### Efectos ventajosos

Las características y ventajas de la presente invención se resumen de la siguiente manera:

(a) la presente invención proporciona un nuevo derivado de triazolopirazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que, como principio activo, contiene el mismo para inhibir la actividad tirosina cinasa c-Met, y una composición farmacéutica que, como principio activo, contiene el mismo para uso en la prevención o el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

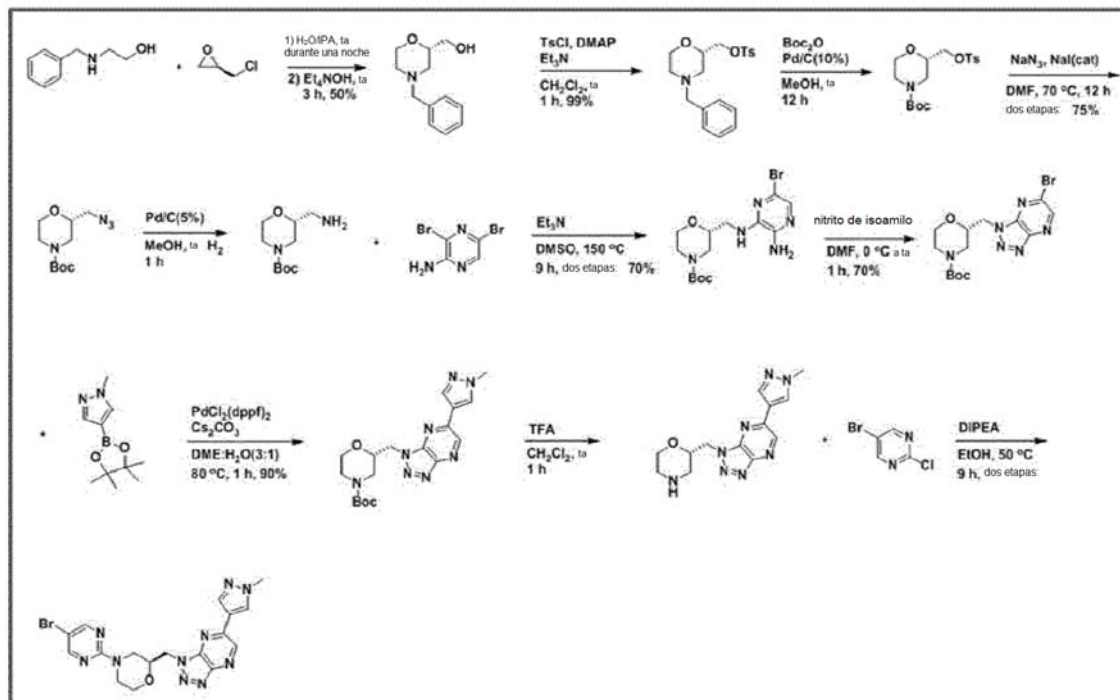
(b) La presente invención puede ser útil como un agente terapéutico en diversos trastornos hiperproliferativos asociados a una proliferación celular y crecimiento excesivos causados por una actividad cinasa anómala, tales como cáncer, psoriasis, artritis reumatoide y retinopatía diabética, inhibiendo de forma eficaz la actividad de c-Met tirosina cinasa.

#### Breve descripción de los dibujos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los ejemplos.

## Ejemplos

Esquema para cada compuesto



5

## (S)-(4-bencilmorfolin-2-il)metanol

Se disolvieron 38,3 ml de 2-(bencilamino)etanol (270,22 mmol) y 25 g de (R)-2-(clorometil)oxirano (270,22 mmol) en H<sub>2</sub>O/IPA (26 ml + 26 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Después de esto, 130 ml de Et<sub>3</sub>NOH (35 %) disueltos en agua se añadieron gota a gota lentamente durante 1 hora y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con HCl 1 N, seguido de la extracción usando H<sub>2</sub>O y EA, secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar (S)-(4-bencilmorfolin-2-il)metanol en forma de un aceite incoloro (50 %).

15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ δ 7,36-7,22 (m, 5H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,76-3,42 (m, 6H), 2,68 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,19 (dt, J = 3,1 Hz, 11,2 Hz, 1H), 2,00 (t, J = 10,9 Hz, 1H)

## 4-metilbencenosulfonato de (S)-(4-bencilmorfolin-2-il)metilo

Se disolvió (S)-(4-bencilmorfolin-2-il)metanol 36 g (173,68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) y se añadieron TsCl (49,6 g, 260,52 mmol), DMAP (2,12 g, 17,36 mmol) y Et<sub>3</sub>N (36,31 ml, 260,52 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O y EA, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 4), para dar 4-metilbenceno sulfonato de (S)-(4-bencilmorfolin-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco (62,15 g, 99 %).

25

## 2-((tosiloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se disolvió 4-metilbenceno sulfonato de (S)-(4-bencilmorfolin-2-il)metilo (62 g, 171,52 mmol) en MeOH (500 ml) y se añadieron BOC<sub>2</sub>O (44,9 g, 205,83 mmol) y Pd/C (8 g), seguido de agitación a temperatura ambiente en 0,34 MPa (50 psi) de H<sub>2</sub> (gas) durante 12 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, seguido del secado y después se desarrolló la siguiente reacción.

30

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ δ 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,94-3,75 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)

35

## 2-(azidometil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

40

Se disolvió 2-((tosiloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (63,7 g, 171,52 mmol) en DMF (550 ml), y después se añadieron NaN<sub>3</sub> (44,59 g, 686,08 mmol) y NaI (2,5 g, 17,15 mmol), seguido de agitación a 70C° durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O y EA, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 5), para dar 2-(azidometil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (31,1 g, 75 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ δ 4,00-3,76(m, 3H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,31 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,04-2,86 (m, 1H), 2,82-2,64 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se disolvió 2-(azidometil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (31 g, 127,95 mmol) en MeOH (400 ml), y se añadió Pd/C (5 %, 6 g), seguido de agitación en H<sub>2</sub> (gas) durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, seguido del secado y después se desarrolló la siguiente reacción.

2-(((3-amino-6-bromopirazin-2-il)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se disolvió 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (26 g, 124,83 mmol) en DMSO (300 ml), y se añadieron 3,5-dibromopirazin-2-amina (37,8 g, 149,79 mmol) y Et<sub>3</sub>N (20,9 ml, 149,79 mmol), seguido de agitación a 150°C durante 9 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar 2-(((3-amino-6-bromopirazin-2-il)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (33,9 g, 70 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ δ 7,46(s, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04-3,44 (m, 4H), 3,39-3,24 (m, 1H), 3,03-2,83 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 1H), 1,47 (s, 9H)

2-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió 2-(((3-amino-6-bromopirazin-2-il)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (33,9 g, 87,31 mmol) en DMF (300 ml) y se añadió gota a gota lentamente nitrilo de isoamilo (14 ml, 104,77 mmol) a 0C°. Después de esto, la mezcla se agitó a 70C° durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 2), para dar 2-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (24,3 g, 70 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ δ 8,78 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 7,5 Hz, J = 14,2 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 4,1 Hz, 14,2 Hz, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,42 (dt, J = 2,6 Hz, J = 11,7 Hz, 1H), 3,05-2,79 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvieron 2-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (24,3 g, 60,86 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (15,1 g, 73,03 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,48 g, 3,04 mmol), y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (59,4 g, 182,58 mmol) en DME (300 ml) : H<sub>2</sub>O (150 ml), y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub>, seguido de agitación a 80C° durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar, 2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (21,9 g, 90 %).

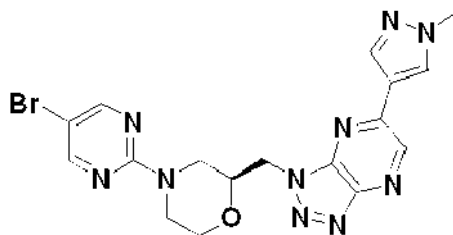
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ δ 8,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 4,8 (dd, J = 7,5 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 4,5 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,17 4,11 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,923,72 (m, 2H), 3,48 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,972,85 (m, 1H), 1,47 (s, 9H)

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

Se disolvió 2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (21,9 g, 54,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml), y se añadió TFA (5,3 g, 82,04 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se desarrolló la siguiente reacción.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ δ 8,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,87 (dd, J = 7,3 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 5,1 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,31-4,09 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,57 (dt, J = 2,6 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,91 (dt, J = 1,1 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H)

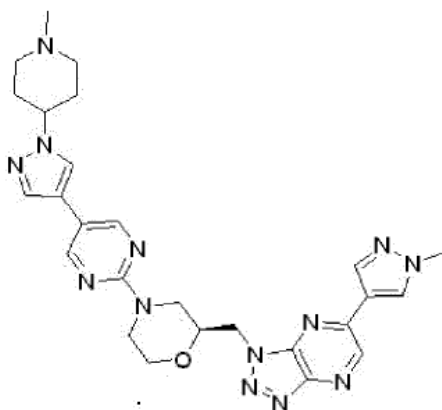
(S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (Fórmula química 2)



5 Se disolvió 2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (16,4 g, 54,69 mmol) en EtOH (500 ml), y se añadieron 5-bromo-2-cloropirimidina (12,7 g, 65,62 mmol) y DIPEA (47,6 g, 273,45 mmol), seguido de 50°C durante 9 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se  
10 recristalizó con EtOH para dar (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (18,7 g, 75 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,95 (dd, *J* = 7,4 Hz, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 4,7 Hz, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,694,63 (m, 1H), 4,414,35 (m, 1H), 4,284,21 (m, 1H), 4,07 4,04 (m, 1H),  
15 4,04 (s, 3H), 3,58 (dt, *J* = 2,6 Hz, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,09 (dd, *J* = 10,1, Hz *J* = 13,1 Hz, 1H)

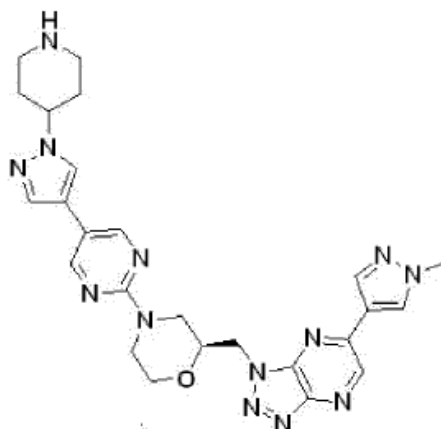
(S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolina (Fórmula química 7)



20 Se disolvió 4-(4-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo 550 mg (0,88 mmol) en 0,5 ml de formaldehído al 35 % y 2,5 ml de ácido fórmico, y se cargó con nitrógeno, seguido de agitación a 90°C durante 18 horas. Tras finalizar la reacción,  
25 la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y después se ajustó a aproximadamente pH 10 con una solución de NaOH, seguido de la extracción con EA y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La cromatografía en columna (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dio 161 mg de producto (34 %).

CLEM calculada para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>13</sub>O = 541,28; encontrada = 542,1

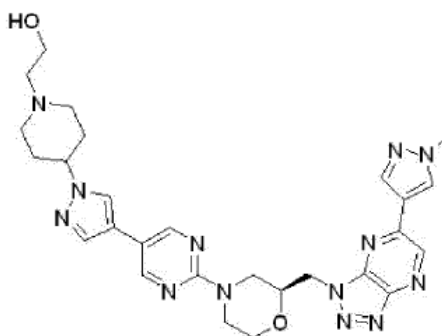
30 sal HCl de (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolina (Fórmula química 4)



5 Se disolvieron 463 mg de 4-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,74 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno, y se añadió HCl 4 M (exceso) disuelto en 20 ml de 1,4-dioxano, después se cargó con nitrógeno, seguido de agitación a 90C° durante 18 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el cloruro de metileno y dioxano, dando de esta manera 493 mg de un sólido de color amarillo (100 %).

10 CLEM calculada para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>13</sub>O = 527,26, encontrada = 528,1

(S)-2-(4-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanol (Fórmula química 8)

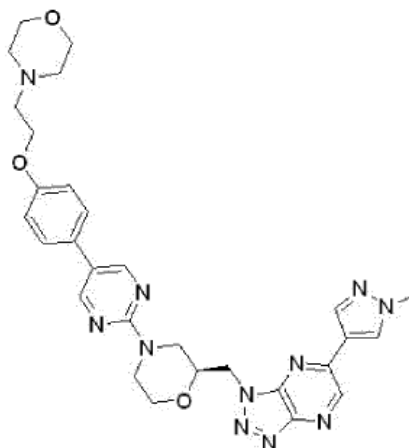


15 Se disolvieron 20 mg de sal de HCl (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolina (0,04 mmol) en 1 ml de dimetilformamida, y se añadieron 6,6 mg de 2-bromoetanol (0,05 mmol) y 15 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,11 mmol) y después se cargaron con nitrógeno, seguido de agitación a 60C° durante 4 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar dimetilformamida, seguido de la extracción con EA y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La separación por cromatografía en columna (cloruro de metileno: metanol =10: 1) dio 33 mg de producto (65 %).

25 CLEM calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>13</sub>O<sub>2</sub> = 571,29, encontrada = 572,1

(S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirimidin-2-il)morfolina (Fórmula química 14)

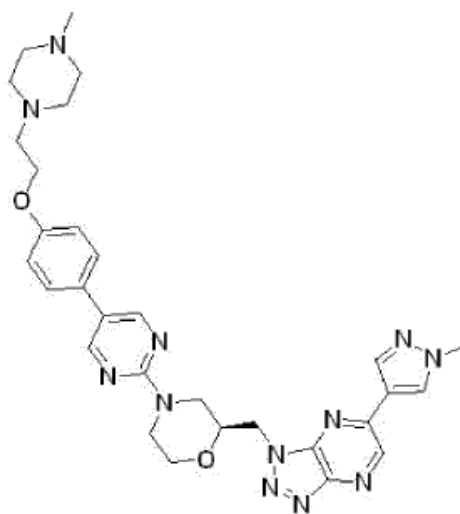




5 Se disolvieron 15 mg de (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (0,03 mmol) en 1 ml de dioxano, y se añadieron 16,5 mg de 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenoxi)etil)morfolina (0,05 mmol), 98  $\mu$ l de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (0,09 mmol) y 2 mg de  $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_4$  (0,001 mmol) y después se cargó con nitrógeno, seguido de agitación a 105 $^\circ$  durante 18 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con EA y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La cromatografía en columna (cloruro de metileno: metanol =20: 1) dio 6 mg de producto (31 %).

10 CLEM calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_{11}\text{O}_3$  = 583,28, encontrada = 583,8

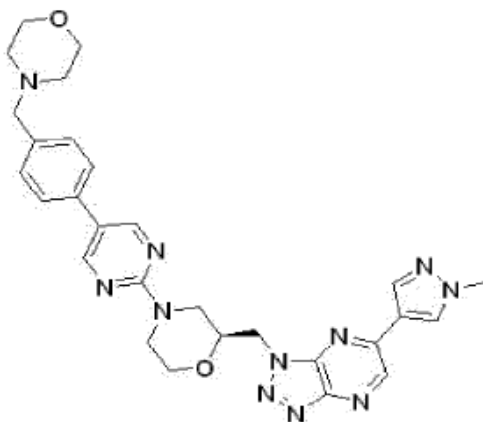
(S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)pirimidin-2-il)morfolina (Fórmula química 15)



15 Se disolvieron 15 mg de (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (0,03 mmol) en 1 ml de dioxano y se añadieron 17 mg de 1-metil-4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenoxi)etil)piperazina (0,05 mmol), 98  $\mu$ l de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (0,09 mmol) y 4 2 mg de  $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_4$  (0,001 mmol) y después se cargaron con nitrógeno, seguido de agitación a 105 $^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con EA y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La cromatografía en columna (cloruro de metileno: metanol =20: 1) dio 0,7 mg de producto (4 %).

25 CLEM calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_{12}\text{O}_2$  = 596,31, encontrada = 597,2

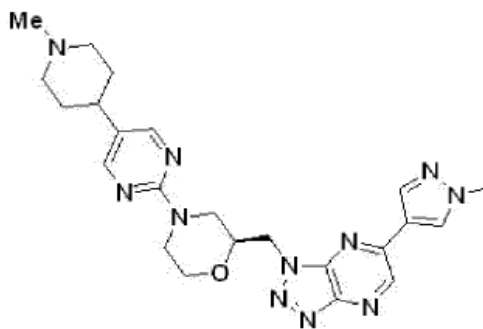
(S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(4-(morfolinometil)fenil)pirimidin-2-il)morfolina (Fórmula química 18)



5 Se disolvieron 40 mg de (S)-4-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)benzaldehído (0,08 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno, y se añadieron 14  $\mu$ l de morfolina (0,17 mmol), 5,7  $\mu$ l de ácido acético (0,09 mmol), y 26,5 mg de NaBH (OAc)<sub>3</sub> (0,12 mmol) y después se cargaron con nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se ajustó a pH 8 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac.), seguido de la extracción con MC y agua y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La cromatografía en columna (cloruro de metileno: metanol =20: 1) dio 18,7 mg de producto (41 %).

10 CLEM calculada para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>11</sub>O<sub>2</sub> = 553,27, encontrada = 554,0

15 (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-il)morfolina (Fórmula química 20)

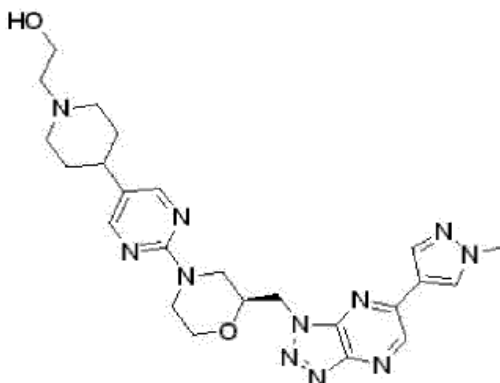


20 Se disolvieron 75 mg de (S)-4-(5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (0,16 mmol) en 3 ml de metanol y 2 ml de cloruro de metileno y se añadió un exceso de óxido de platino. La mezcla se desgasificó y se conectó globo de hidrógeno, seguido de la reacción a temperatura ambiente durante 1 día. Después de la reacción, el óxido de platino se retiró usando un filtro de celite y se separó mediante PLC (cloruro de metileno: metanol = 5: 1) para dar 13,3 mg de un sólido de color amarillo (18 %).

25 CLEM calculada para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>11</sub>O = 475,26, encontrada = 475,82

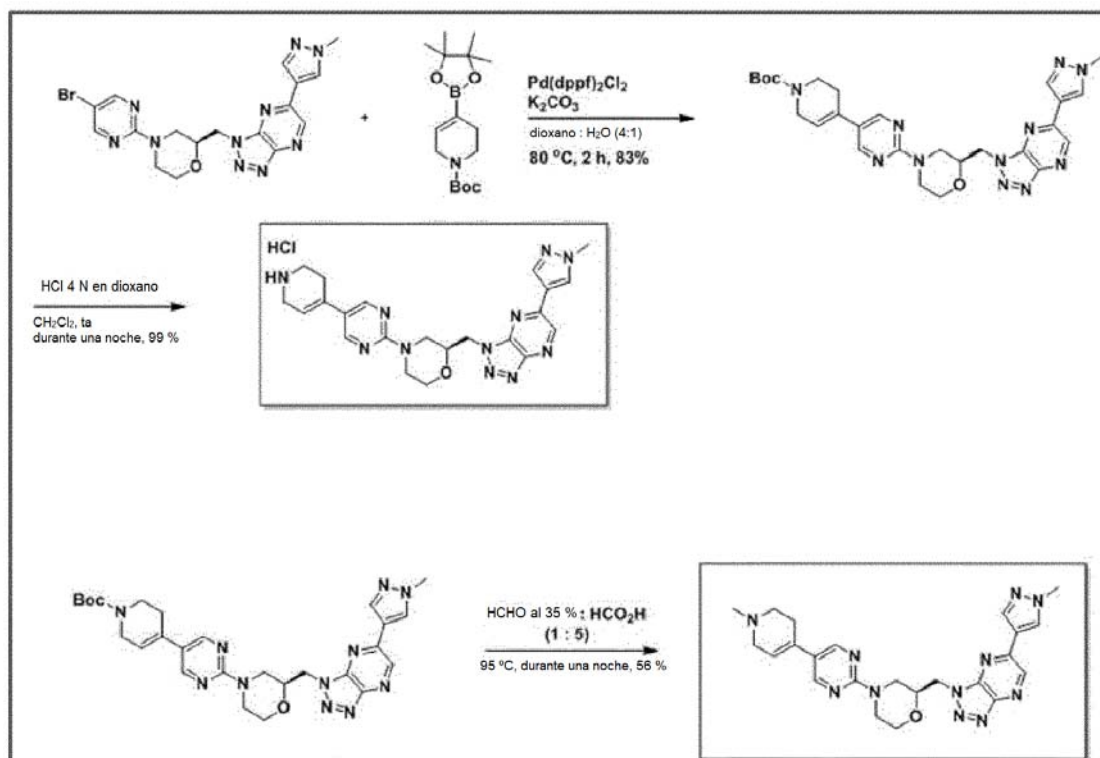
30

(S)-2-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)etanol (Fórmula química 21)



5 Se disolvieron 54 mg de (S)-2-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanol (0,11 mmol) en 3 ml de metanol y 2 ml de cloruro de metileno y se añadió un exceso de óxido de platino. La mezcla se desgasificó y se conectó globo de hidrógeno, seguido de la reacción a temperatura ambiente durante 1 día. Después de la reacción, el óxido de platino se retiró usando un filtro de celite y la separación mediante PLC (cloruro de metileno: metanol = 5: 1) dio 7,7 mg de un sólido de color amarillo (14 %).

CLEM calculada para  $C_{24}H_{31}N_{11}O_2 = 505,27$ , encontrada = 506,28



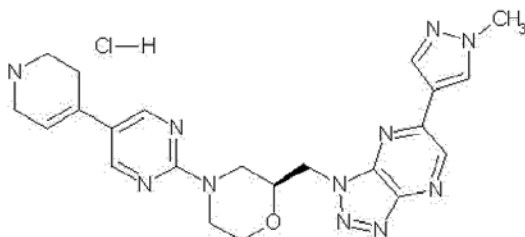
4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

20 En un tubo cerrado herméticamente, se disolvieron (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (70 mg, 0,15 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (57 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,3 mg, 0,0078 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64 mg, 0,46 mmol) en dioxano (2 ml) + H<sub>2</sub>O (0,5 ml), y se desgasificaron con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80C° durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del

secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 2,1), para dar 4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (71 mg, 83 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,92 (s a, 1H), 4,95 (d,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 4,80 (dd,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,10-3,93 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,69-3,52 (m, 3H), 3,25-3,03 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)

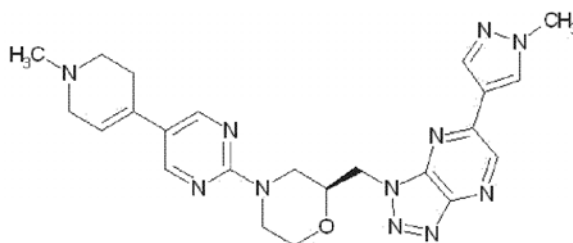
10 clorhidrato de (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolina (Sal de la fórmula química 9)



15 Se disolvió 4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (33 mg, 0,06 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolina (29 mg, 99 %).

20 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,92 (s a, 1H), 4,95 (d,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 4,80 (dd,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,10-3,93 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,69-3,52 (m, 3H), 3,25-3,03 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H)

25 (S)-4-(5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (Fórmula química 10)



30 Se disolvió 4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (36 mg, 0,06 mmol) en HCHO al 35 % (0,1 ml) y ácido acético (0,5 ml), seguido de agitación a 95°C durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a pH 11-12 con NaOH (ac.), y se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$  y EA, seguido del secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar (S)-4-(5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (16,9 mg, 56 %).

40 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,96 (s a, 1H), 4,97 (d,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 4,81 (dd,  $J = 4,2$  Hz,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,59 (dt,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 3H), 2,71 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H)

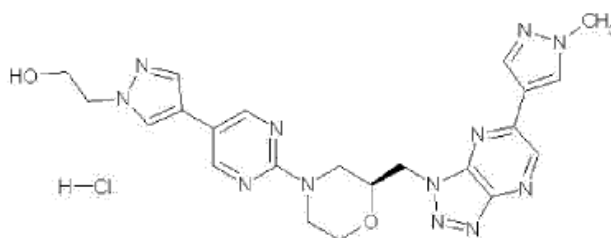
(2S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piperazin-1-il)metil)-4-(5-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolina

45 Se disolvieron 300 mg de (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (0,66 mmol) en 12 ml de dimetoximatano y se añadieron 450 mg de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (1,39 mmol). Se disolvieron 641 mg de carbonato de cesio (1,97 mmol) en 3 ml de agua destilada, que después se añadió a la solución de reacción. Se añadieron 27 mg de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (0,03 mmol), y la mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  (g), seguido de agitación a 80°C durante 4 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La CL Prep con MeOH al 5 %/MC dio unos 290 mg de producto (77 %).

50

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,36 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,24-3,07 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,57-1,49 (m, 4H)

5 clorhidrato de (S)-2-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanol (Sal de la fórmula química 11)



10 Se disolvieron 290 mg de (2*S*)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)-4-(5-(1-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolina (0,51 mmol) en 20 ml de MC y se añadió HCl 4 M en 2 ml de dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se retiraron MC y HCl 4 M en dioxano, y se añadió éter para precipitar un sólido, seguido de decantación, para dar unos 236 mg de producto (89 %).

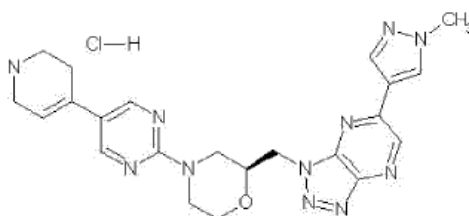
15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,93-4,88 (m, 2H), 4,65 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,27 (s, 1H)

20 4-(2-(2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo

25 Se disolvieron 500 mg de (*S*)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolina (1,09 mmol) en 8 ml de dimetoximatano, y después se añadieron 406 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (1,31 mol). Se disolvieron 453 mg de carbonato potásico (3,28 mmol) en 2 ml de agua destilada, que después se añadió a la solución de reacción. Se añadieron 45 mg de PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,0547 mmol), y la mezcla se purgó con N<sub>2</sub> (g), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La cromatografía con MeOH al 3 %/MC dio unos 478 mg del producto (78 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 3H), 3,23-3,06 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,48 (s, 9H)

35 sal HCl de (*S*)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)-4-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolina (Sal de la fórmula química 9)

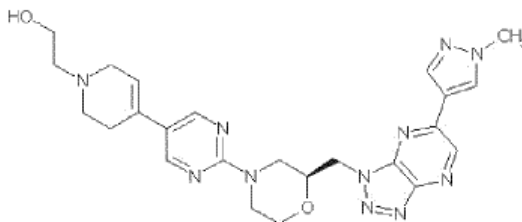


40 Se disolvieron 472 mg de 4-(2-(2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (0,84 mmol) en 15 ml de MC, y se añadió HCl 4 N en dioxano (2,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar MC y HCl 4 M en dioxano, y se añadió éter para precipitar un sólido, obteniéndose de esta manera 330 mg del compuesto del título (79 %).

45

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,75 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 3H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,99 (s, 1H)

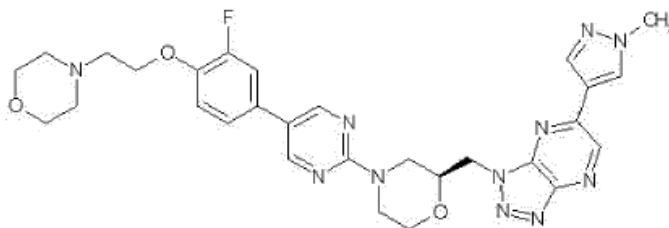
- 5 (S)-2-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)mofolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)etanol (Fórmula química 12)



- 10 Se disolvieron 330 mg de sal HCl de (S)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)-4-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolina (0,67 mmol) en 10 ml de DMF, y se añadieron 276 mg de carbonato potásico (1,99 mmol), 71 μl de bromo etanol (0,99 mmol) y 1 ml de TEA, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se extrajo varias veces con acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La cromatografía con MeOH al 7%/MC dio 210 mg del producto (62 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,98-4,95 (m, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,25 (s a, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,15 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,49 (s, 2H)

(S)-4-(5-(3-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolina (Fórmula química 13)



- 25 Se disolvieron 15 mg de (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolina (0,033 mmol) en 1 ml de dioxano, y se añadieron 17 mg de 4-(2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenoxi)etil)morfolina (0,049 mmol) y 98,4 μl de carbonato sódico 1 M (0,098 mmol). Se añadieron 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,0016 mmol) y la mezcla se purgó con N<sub>2</sub> (g), seguido de agitación a 105°C durante 4 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La CL Prep con MeOH al 4%/MC dio unos 7,8 mg de producto (40 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,85-4,72 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,37 (s, 4H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,26-3,09 (m, 3H), 2,86 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 4H)

40 (S)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)pirimidin-2-il)morfolina

- 45 Se disolvieron 100 mg de (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolina (0,22 mmol) en 3 ml de dioxano, y se añadieron 83 mg de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,33 mmol) y 85 mg de acetato potásico (0,87 mmol), seguido de una fuerte inyección de purga de N<sub>2</sub> (g). Se añadieron 11 mg de PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,013 mmol) y 7 mg de dppf (0,013 mmol) y la mezcla se purgó con N<sub>2</sub> (g), seguido de agitación a 80°C durante una noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se

extrajo con acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para dar 109 mg de compuesto en bruto (100 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,31-4,25 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 2H), 1,28 (s, 12H)

(*S*)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-ol

10 Se disolvieron 109 mg de (*S*)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (0,22 mmol) en 3 ml de THF 3 ml y 3 ml de agua destilada y se añadieron 65 mg de NaBO<sub>3</sub> (0,651 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se extrajo con MC y agua, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La CL Prep con MeOH al 4%/MC dio unos 54 mg de producto (63 %).

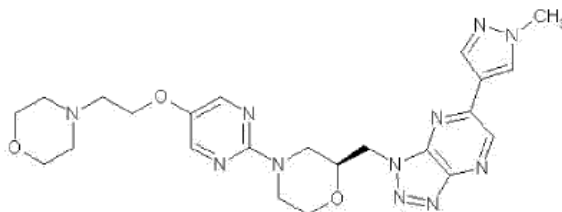
15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 4,98-4,93 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 2H)

20 (*S*)-4-(5-(2-cloroetoxi)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolina

25 Se disolvieron 15 mg de (*S*)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-ol (0,04 mmol) en 2 ml de DMF, y se añadieron 16 µl de 1-bromo-2-clorometano (0,19 mmol) y 16 mg de carbonato potásico (0,11 mmol), seguido de agitación a 60C° durante una noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se extrajo varias veces con acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La CL Prep con MeOH al 4%/MC dio unos 9,7 mg de producto (53 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 4,20 (t, *J* = 3,3 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,15-3,01 (m, 2H)

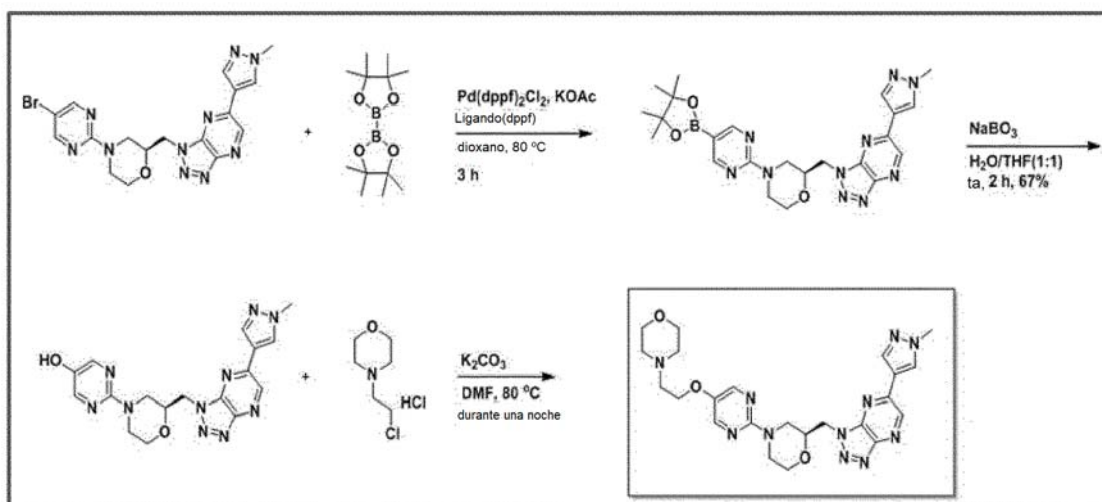
(*S*)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)-4-(5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirimidin-2-il)morfolina (Compuesto 16)



35 Se disolvieron 9 mg de (*S*)-4-(5-(2-cloroetoxi)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piperazin-1-il)metil)morfolina (0,019 mmol) en 1 ml de DMF, y se añadieron 4 µl de 1-metilpiperazina (0,39 mmol) y 4 mg de KI (0,022 mmol). La mezcla se agitó a 75C° durante una noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se extrajo varias veces con acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La CL Prep con MeOH al 7%/MC dio unos 7,8 mg de producto (76 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 4,98-4,93 (m, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,62 (s a, 4H), 2,52 (s a, 4H), 2,31 (s, 3H)

CLEM calculada para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>12</sub>O<sub>2</sub> CLEM = 520,28, encontrada = 520,97



(S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)pirimidin-2-il)morfolina

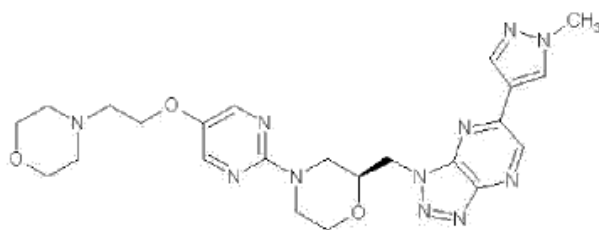
5 En un tubo de presión, se disolvieron 50 mg de (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (0,11 mmol), 42 mg de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,16 mmol), 43 mg de acetato potásico (0,44 mmol), 5,4 mg de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,007 mmol) y 3,7 mg de dppf (0,007 mmol) en 3 ml de dioxano y se desgasificaron con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O y EA, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida, y se desarrolló la siguiente reacción.

(S)-2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-ol

15 Se disolvieron 55 mg de (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (0,11 mmol) en 2 ml de THF y 2 ml de H<sub>2</sub>O, y se añadieron 16 mg de NaBO<sub>3</sub> (0,16 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar 29 mg de (S)-2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-ol (dos etapas: 67 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 9,30(s a, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 4,88-4,77 (m, 2H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,19-4,01 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 1H), 2,94-2,74 (m, 2H)

(S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(2-morfolinoetoxi)pirimidin-2-il)morfolina (Fórmula química 16)

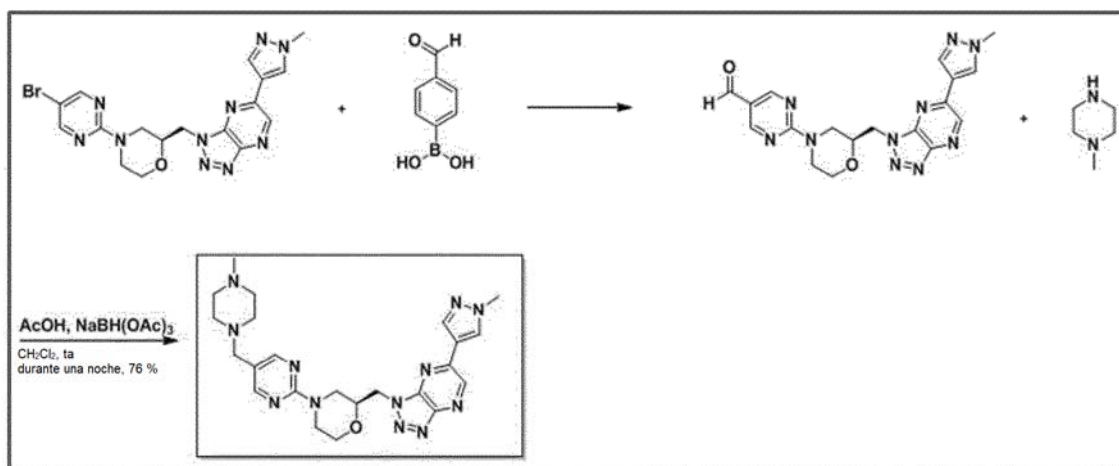


30 Se disolvieron 26 mg de (S)-2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-ol (0,066 mmol) en 2 ml de DMF, y se añadieron 14,8 mg de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,079 mmol) y 28 mg de carbonato potásico (0,19 mmol), seguido de agitación a 80°C durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar 5 mg de (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(2-morfolinoetoxi)pirimidin-2-il)morfolina (15 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 4,95 (dd, J = 7,5 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 4,5 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 4,10 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,02 (s,



3H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,76 (t,  $J = 3,7$  Hz, 4H), 3,58 (dt,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 3,03 (dd,  $J = 10,1$  Hz,  $J = 13,1$  Hz, 1H), 2,79 (t,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 2,64-2,54 (m, 4H)



5

(S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)morfolina

Se disolvieron 16 mg de (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-carboaldehído (0,033 mmol) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron 7,4 µl de 1-metilpiperazina (0,066 mmol), 2,3 µl de AcOH y 11 mg de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,05 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (5%), y se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar 14,1 mg de (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)morfolina (76%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 4,96 (dd,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 4,84 (dd,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,63 (dt,  $J = 2,5$  Hz,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,16 (dd,  $J = 10,1$  Hz,  $J = 13,1$  Hz, 1H), 2,59-2,38 (m, 8H), 2,31 (s, 3H)

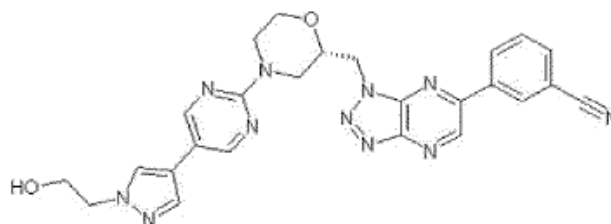
3-(1-(((2S)-4-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo

En un reactor de tubo de presión, se añadieron 50 mg de (S)-3-(1-((4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (0,10 mmol) y después se añadieron 43 mg de carbonato potásico (0,31 mmol). Además, se añadieron 4 mg de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,005 mmol), se añadieron 2 ml de 1,4-dioxano y 40 mg de 1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,13 mmol) y después se añadieron 0,5 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en gas nitrógeno y después se agitó a 80°C durante 2 horas. Cuando la reacción se completó, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, y el agua extra se retiró mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. La cromatografía en columna usando acetato de etilo al 50%/hexano dio 48 mg de 3-(1-(((2S)-4-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo 48 mg (0,08 mmol) con un rendimiento del 70%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,38 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,76 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,45-4,26 (m, 5H), 4,13-4,05 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 3H), 3,74-3,43 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,78-1,42 (m, 9H), 1,31-1,23 (m, 2H)

40

(S)-3-(1-((4-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (Fórmula química 31)



5 Se disolvieron 48 mg de 3-(1-(((2S)-4-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (0,08 mmol) en 1 ml de MeOH y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar un disolvente, obteniendo de esta manera 46 mg de  
10 (S)-3-(1-((4-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (0,084 mmol) con un rendimiento del 100 %.

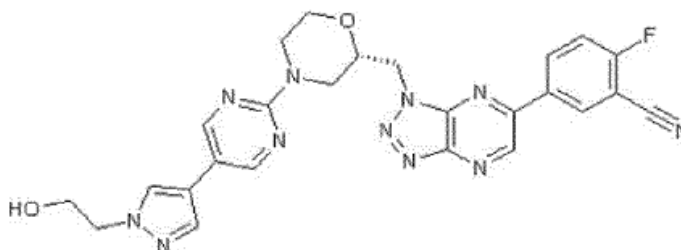
15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,76 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,45-4,26 (m, 5H), 4,13-4,05 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 3H), 3,74-3,43 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 1H)

20 2-fluoro-5-(1-(((2S)-4-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo

25 En un reactor de tubo de presión, se añadieron 50 mg de ((S)-5-(1-((4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)-2-fluorobenzoniitrilo (0,10 mmol) y después se añadieron 41 mg de carbonato potásico (0,30 mmol). Además, se añadieron 4 mg de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,005 mmol), seguido de 2 ml de 1,4-dioxano, 38 mg de 1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetra metil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,12 mmol) y después 0,5 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en gas nitrógeno y después se agitó a 80°C durante 2 horas. Cuando la reacción se completó, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, y el agua extra se retiró mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. La cromatografía en columna usando acetato de etilo al 60%/hexano dio 49 mg de 2-fluoro-5-(1-(((2S)-4-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (0,08 mmol) con un rendimiento del 80 %.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,45-8,39 (m, 3H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,07-5,00 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,76 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,45-4,28 (m, 5H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,97 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,78-1,49 (m, 9H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H)

(S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (Fórmula química 32)



40 Se disolvieron 49 mg de 2-fluoro-5-(1-(((2S)-4-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (0,08 mmol) en 1 ml de MeOH, y se añadió HCl 4 M HCl disuelto en 3 ml de 1,4-dioxano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar un disolvente, obteniendo de esta manera 46 mg de  
45 (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (0,084 mmol) con un rendimiento del 100 %.

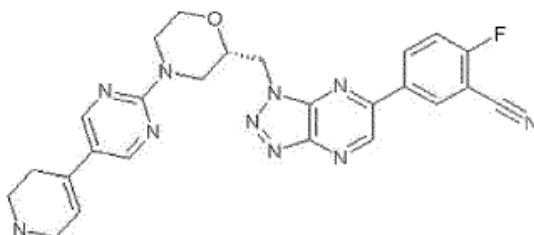
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,45-8,39 (m, 3H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,07-5,00 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,76 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,45-4,28 (m, 5H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,97 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H)

5 4-(2-(2-((6-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

10 En un reactor de tubo de presión, se añadieron 100 mg de ((S)-5-(1-((4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,20 mmol) y se añadieron 83 mg de carbonato potásico (0,60 mmol). Además, se añadieron 8 mg de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,01 mmol), seguido de 1,4-dioxano 3 ml, 74 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,24 mmol) y 0,5 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en gas nitrógeno y después se agitó a 80C° durante 2 horas. Cuando la reacción se completó, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, y el agua extra se retiró mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. La cromatografía en columna usando acetato de etilo al 50%/hexano dio 104 mg de 4-(2-(2-((6-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,17 mmol) con un rendimiento del 87 %.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,41-8,36 (m, 3H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,26 (s a, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 4,06 (s a, 2H), 3,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,43 (s a, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H)

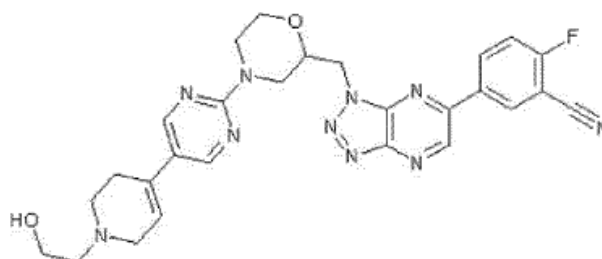
25 (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzonitrilo (Fórmula química 30)



30 Se disolvieron 104 mg de 4-(2-(2-((6-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,17 mmol) en 1 ml de MeOH y se añadió HCl 4 M disuelto en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar un disolvente, y después se extrajo dos veces con diclorometano y NaHCO<sub>3</sub>. El agua extra se retiró mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. La cromatografía en columna usando diclorometano al 5%/metanol dio 44 mg de (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,09 mmol) con un rendimiento del 51 %.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,41-8,36 (m, 3H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,26 (s a, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 4,06 (s a, 2H), 3,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,43 (s a, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H)

45 (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzonitrilo (Fórmula química 38)



Se disolvieron 44 mg de (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzocitrilo (0,09 mmol) en 1 ml de DMF. Se añadieron 36 mg de carbonato potásico (0,26 mmol) y 0,009 ml de 2-bromoetanol (0,13 mmol), y se añadió Et<sub>3</sub>N (2 gotas), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas en gas nitrógeno. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se extrajo dos o más veces con acetato de etilo y agua, y se concentró a presión reducida. PCL usando 10 % diclorometano/metanol dieron 9 mg (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzocitrilo (0,017 mmol) con un rendimiento del 19 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,40-8,37 (m, 3H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,76 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,96 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,57 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,24 (s a, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 3,82-3,27 (m, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,50 (s a, 2H)

4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno

Se disolvieron NBS (1,07 g, 6,05 mmol) y AIBN (83 mg, 0,50 mmol) en CCl<sub>4</sub> (10 ml), y se añadió 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno (1 g, 5,04 mmol), seguido de calentamiento a 100°C a reflujo durante 13 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido generado se retiró por filtración, seguido de la extracción con CCl<sub>4</sub> y agua dos o más veces. La capa orgánica se trató con sulfato sódico para retirar el agua extra, seguido de concentración a presión reducida, para dar 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (1,2 g, 4,47 mmol) con un rendimiento del 89 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,41 (m, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H)

4-(4-bromo-2-fluorobencil)morfolina

Se disolvió 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (600 mg, 2,24 mmol) en DMF (8 ml) y se añadió KI (400 mg, 2,46 mmol) y se añadió morfolina (0,78 ml, 8,96 mmol), seguido de agitación a 60°C durante 13 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar DMF y se extrajo dos o más veces con acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se trató con sulfato sódico para retirar el agua extra, y después se concentró a presión reducida, seguido de cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30 %/hexano, para dar 4-(4-bromo-2-fluorobencil)morfolina (278 mg, 1,01 mmol) con un rendimiento del 45 %.

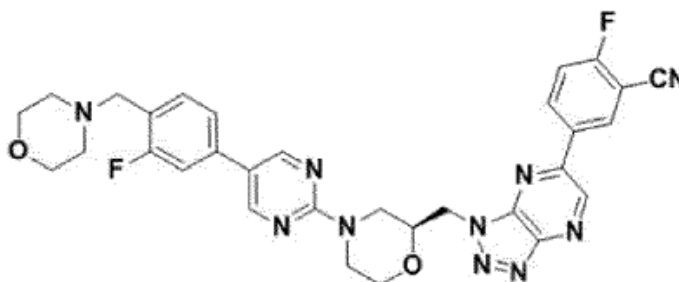
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (s a, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,43 (s a, 4H)

4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)bencil)morfolina

En un reactor de tubo de presión, se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,22 g, 8,75 mmol), y se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (285 mg, 0,35 mmol), seguido de KOAC (2,28 g, 23,3 mmol) y DMF (20 ml). Además, se añadió 4-(4-bromo-2-fluorobencil)morfolina (1,6 g, 5,83 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 13 horas en gas nitrógeno. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se extrajo dos o más veces con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se trató con sulfato sódico para retirar el agua extra, seguido de concentración a presión reducida. La cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30 %/hexano dio 4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)bencil)morfolina (1,8 g, 5,6 mmol) con un rendimiento del 96 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (s a, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,43 (s a, 4H), 1,35 (s, 12H)

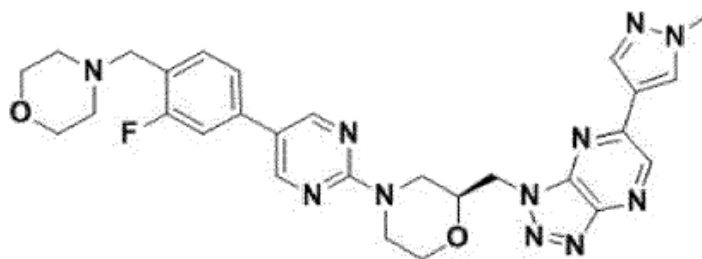
(S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzocitrilo (Fórmula química 41)



En un reactor de tubo de presión, Se añadió ((S)-5-(1-((4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (40 mg, 0,08 mmol) y después, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33 mg, 0,24 mmol). Además, se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mg, 0,004 mmol) y después, se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió 4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)encil)morfolina (12 g, 0,13 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente en gas nitrógeno durante 10 minutos, seguido de agitación a 85°C durante 2 horas. Cuando la reacción se completó, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, y el agua extra se retiró mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. La cromatografía en columna usando diclorometano al 5 %/metanol dio (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzonitrilo (46 mg, 0,075 mmol) con un rendimiento del 46 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19(s, 1H), 8,53-8,49 (m, 2H), 8,45-8,38 (m, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 2H), 5,08-5,11 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,83 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,29 (s a, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,73 (s a, 4H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,26-3,12 (m, 2H), 2,47 (s a, 4H)

(S)-4-(5-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (Fórmula química 42)



En un reactor de tubo de presión, Se añadió (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (40 mg, 0,08 mmol) y después, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36 mg, 0,26 mmol). Además, se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mg, 0,004 mmol) y se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió 4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)encil)morfolina (42 mg, 0,13 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente en gas nitrógeno durante 10 minutos, seguido de agitación a 85°C durante 2 horas. Cuando la reacción se completó, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, y el agua extra se retiró mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. La cromatografía en columna usando acetato de etilo al 50 %/hexano dio (S)-4-(5-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (51 mg, 0,089 mmol) con un rendimiento del 46 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 2H), 4,49 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 4H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,27-3,10 (m, 2H), 2,47 (s a, 4H)

2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzaldehído

En un reactor de tubo de presión, Se añadieron 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (500 mg, 2,46 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (938 mg, 3,69 mmol) y después se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mg, 0,15 mmol). Además, se añadieron dppf (78 mg, 0,15 mmol) y KOAC (965 mg, 9,84 mmol) y se añadió 1,4-dioxano (8 ml), seguido de agitación a 85°C en gas nitrógeno durante 13 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se extrajo dos o más veces con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se trató con sulfato sódico para retirar el agua extra. Después de concentración a presión reducida, la cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20 %/hexano dio 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzaldehído con un rendimiento del 96 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,57 (s, J = 10,4 Hz, 1H), 1,35 (s, 12H)

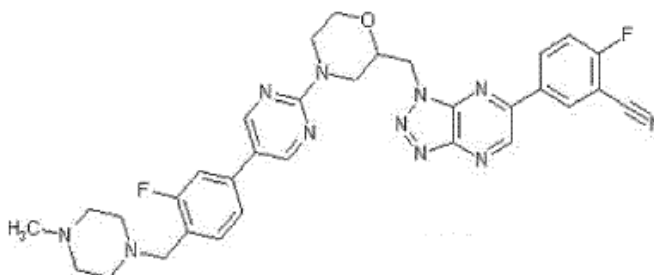
(S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(3-fluoro-4-formilfenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzonitrilo

En un reactor de tubo de presión, Se añadió ((S)-5-(1-((4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (50 mg, 0,10 mmol) y después, se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (0,31 ml, 0,31 mmol). Además, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6 mg, 0,005 mmol) y se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzaldehído (38 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 10 minutos en gas nitrógeno y después se agitó a 105°C durante 3 horas. Cuando la reacción se completó, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, y el agua extra se retiró mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. Se generó un sólido usando éter y hexano, seguido de filtración, para dar (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(3-fluoro-4-formilfenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzocnitrilo (49 mg, 0,091 mmol) con un rendimiento del 90 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,53-8,45 (m, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,56 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,27-3,09 (m, 2H)

(S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzocnitrilo (Fórmula química 39)



Se disolvió (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(3-fluoro-4-formilfenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzocnitrilo (49 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (3 ml), y después se añadieron AcOH (0,006 ml, 0,11 mmol) y 1-metilpiperazina (0,011 ml, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (29 mg, 0,14 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5 %, seguido de la extracción con diclorometano y agua dos o más veces. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, y se retiró el agua extra mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. PLC usando diclorometano al 10 %/metanol dio (S)-2-fluoro-5-(1-((4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzocnitrilo (24 mg, 0,038 mmol) con un rendimiento del 45 %.

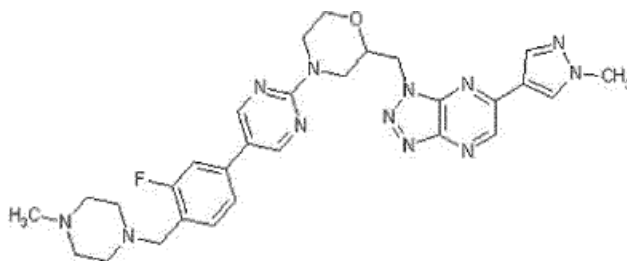
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 8,54-8,50 (m, 3H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,04 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,94-4,81 (m, 2H), 4,50 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,63-3,55 (m, 3H), 3,28-3,11 (m, 2H), 2,54 (s a, 8H), 2,30 (s, 3H)

(S)-2-fluoro-4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)benzaldehído

En un reactor de tubo de presión, Se añadió (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (50 mg, 0,11 mmol) y después, se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (0,33 ml, 0,33 mmol). Además, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6 mg, 0,005 mmol) y después, se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzaldehído (41 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en gas nitrógeno y después se agitó a 105°C durante 13 horas. Cuando la reacción se completó, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, y el agua extra se retiró mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. Se generó un sólido usando éter y hexano, seguido de filtración, para dar (S)-2-fluoro-4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)benzaldehído (41 mg, 0,087 mmol) con un rendimiento del 76 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (t, J = 7,56 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,54 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 2H)

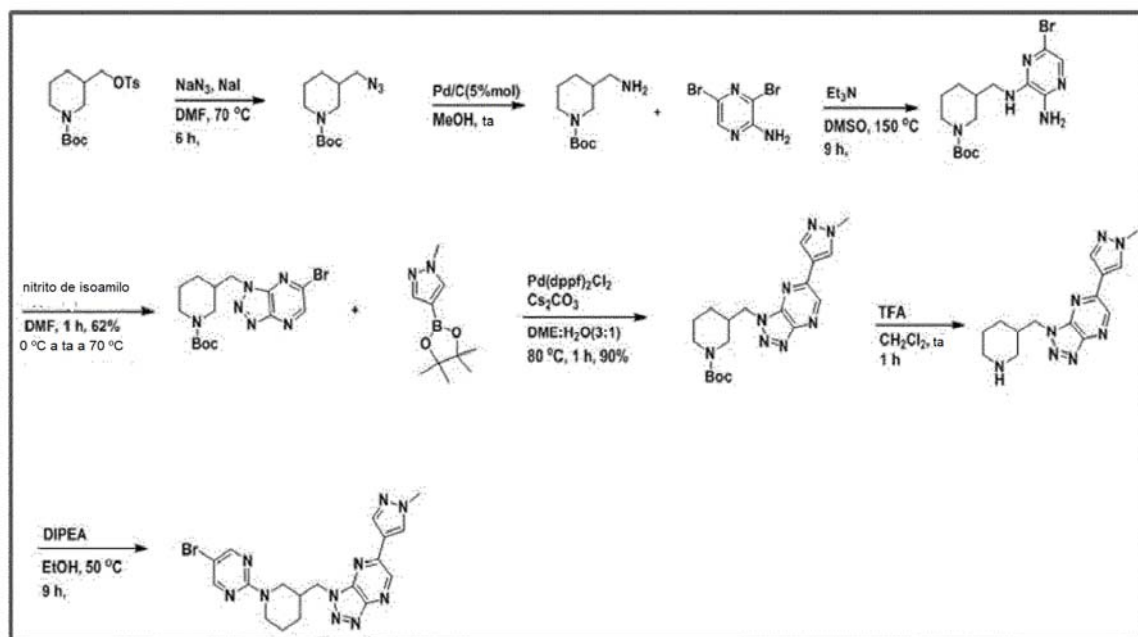
(S)-4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il) metil)morfolina (Fórmula química 40)



5 Se disolvió (S)-2-fluoro-4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)-metil)morfolino)pirimidin-5-il)benzaldehído (41 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (3 ml), y después, se añadieron AcOH (0,006 ml, 0,10 mmol) y 1-metilpiperazina (0,02 ml, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (28 mg, 0,13 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 5 %, seguido de la extracción con diclorometano y agua dos o más veces. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, y se retiró el agua extra mediante sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida. PLC usando diclorometano al 10 %/metanol dio (S)-4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (20 mg, 0,034 mmol) con un rendimiento del 46 %.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,21 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,49 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 2H), 2,53 (s a, 8H), 2,30 (s, 3H)

20



3-(azidometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 Se disolvió 3-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,85 g, 24 mmol) en DMF (100 ml), y después, se añadieron  $\text{NaN}_3$  (6,24 g, 96 mmol) y NaI (0,36 g, 2,40 mmol), seguido de agitación a  $70^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$ , EA y salmuera, seguido del secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 10), para dar 3-(azidometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,38 g, 92 %).

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,09-3,82(m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,95-2,54 (m, 2H), 1,88-1,62 (m, 3H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,30-1,20 (m, 1H)

3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 3-(azidometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,38 g, 22,40 mmol) en MeOH (50 ml), y después se añadió Pd/C (5 % mol), seguido de agitación en H<sub>2</sub> (gas) durante 9 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, seguido de filtración y concentración a presión reducida, y después, la siguiente reacción se desarrolló sin purificación.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,02-3,73 (m, 2H), 2,94-2,73 (m, 1H), 2,72-2,33 (m, 3H), 1,90-1,02 (m, 5H), 1,44 (s, 9H)

3-(((3-amino-6-bromopirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,97 g, 22,40 mmol) en DMSO (80 ml), y después se añadieron 3,5-dibromopirazin-2-amina (8,5 g, 33,60 mmol) y Et<sub>3</sub>N (6,3 ml), seguido de agitación a 130C° durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar 3-(((3-amino-6-bromopirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,19 g, dos etapas: 26 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (s, 1H), 4,64-4,23 (m, 2H), 3,79-2,92 (m, 5H), 2,25-1,19 (m, 4H), 1,46 (s, 9H)

3-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 3-(((3-amino-6-bromopirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,19 g, 5,70 mmol) en DMF (15 ml), y se añadió lentamente gota a gota isoamilnitrilo (0,92 ml, 6,84 mmol) a 0C°. Después de esto, la mezcla se agitó a 70C° durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 8), para dar 3-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,39 g, 62 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 4,63 (c, J = 7,3 Hz, J = 14,1 Hz, 2H), 3,96-3,67 (m, 2H), 3,05-2,74 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,56-1,14 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

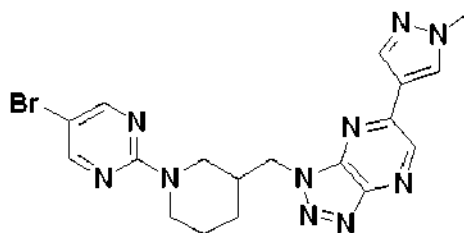
Se disolvieron 3-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g, 1,26 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,32 g, 1,51 mmol), Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,06 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,24 g, 3,78 mmol) en DME (3 ml) + H<sub>2</sub>O (1 ml), y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub>, seguido de agitación a 80C°. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar, 3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,45 g, 89 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,17-8,07 (m, 2H), 4,59 (c, J = 7,3 Hz, J = 14,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,96-3,68 (m, 2H), 3,06-2,69 (m, 2H), 2,45-2,27 (m, 1H), 1,82-1,62 (m, 2H), 1,53-1,17 (m, 2H), 1,36 (s, 9H)

## 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina

Se disolvió 3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato (0,45 g, 0,89 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y después se añadió TFA (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, la siguiente reacción se desarrolló sin purificación.

1-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (Fórmula química 3)





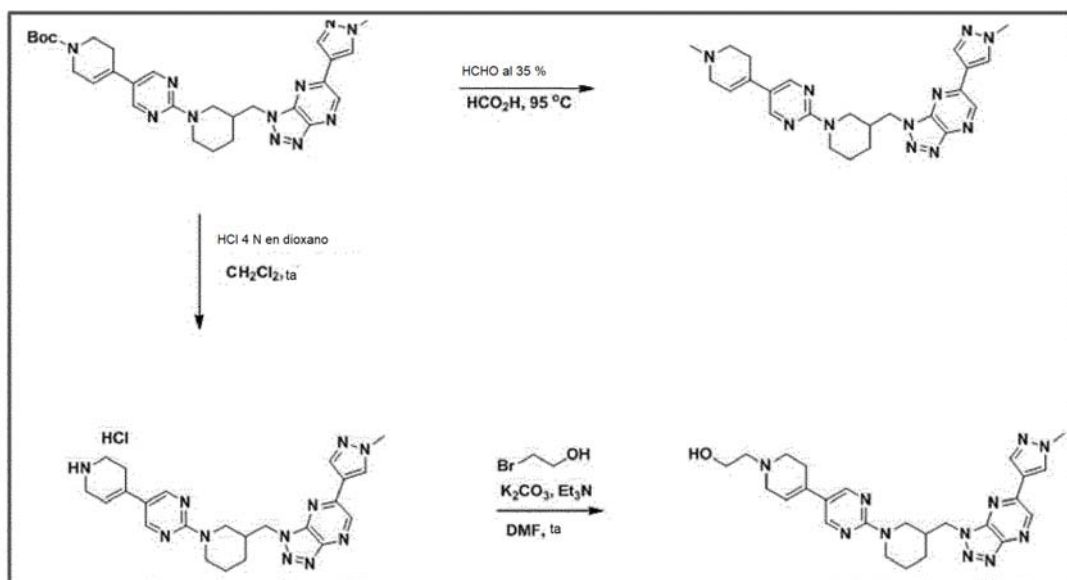
Se disolvió 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (0,26 g, 0,89 mmol) en EtOH (15 ml), y después, se añadieron 5-bromo-2-cloropirimidina (0,33 g, 1,33 mmol) y DIPEA (0,77 ml, 4,43 mmol), seguido de agitación a 50C° durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar 1-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (0,28 g, 70 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,78 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 3,7 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 3,7 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 9,0 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H)

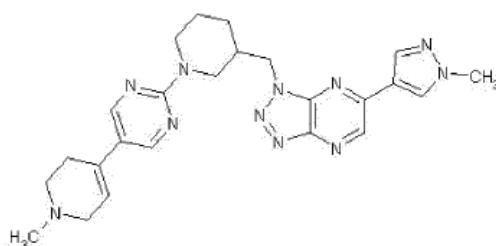
4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvieron 1-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (0,2 g, 0,44 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,17 g, 0,53 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0,02 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,19 g, 1,32 mmol) en dioxano (4 ml) + H<sub>2</sub>O (1 ml), y después la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80C° durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar 4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,2 g, 82 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,89-5,82 (m, 1H), 4,79 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 3,7 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 3,7 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 9,0 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,71-1,43 (m, 2H), 1,51 (s, 9H)



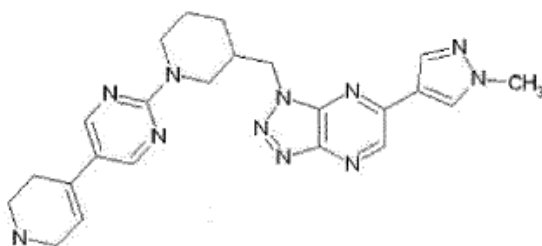
1-((1-(5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (Fórmula química 34)



Se disolvió 4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (71 mg, 0,13 mmol) en HCHO al 35 % (0,2 ml) + HCO<sub>2</sub>H (1 ml), seguido de agitación al 95°C durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a pH 11-12 con NaOH (ac.), y se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar 1-((1-(5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (10 mg, 16 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,91-5,88 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 3,7 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,30 (dt, *J* = 3,7 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,24 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,91-1,41 (m, 4H)

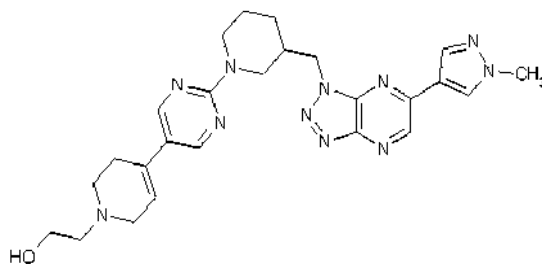
clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (Fórmula química 33)



Se disolvió 1-((1-(5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (125 mg, 0,22 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y después se añadió HCl 4 N disuelto en dioxano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después se purificó con éter, para dar clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (90 mg, 82 %).

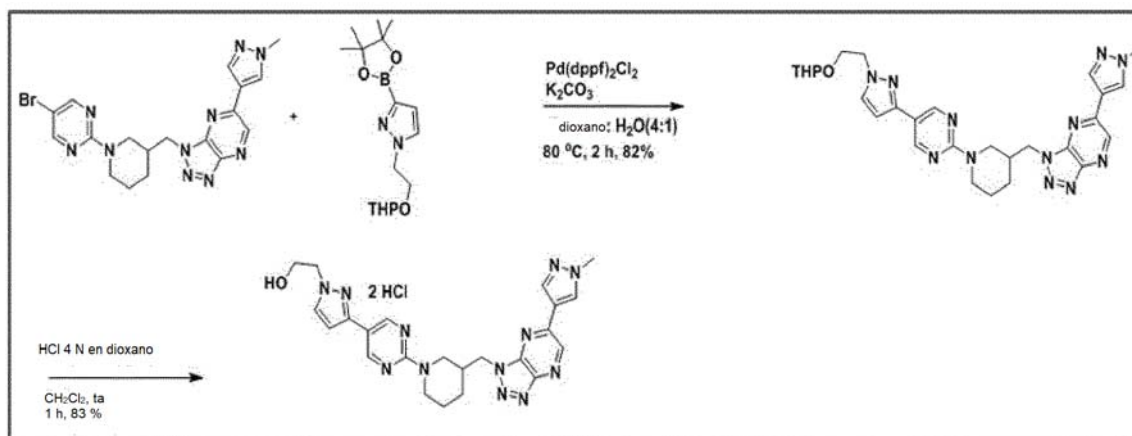
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,89-5,82 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 3,7 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,30 (dt, *J* = 3,7 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,25 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,71-1,43 (m, 2H)

2-(4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanol (Fórmula química 35)



Se disolvió clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (71 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml), y después, se añadieron 2-bromoetanol (16 ul, 0,22 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,72 mmol) y Et<sub>3</sub>N (100 ul, 0,72 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar 2-(4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanol (10 mg, 13 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,92-5,87 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 3,7 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,27 (dt, *J* = 3,7 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,27 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,22-3,19 (m, 2H), 2,77 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,63-1,44 (m, 2H)



6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina

5

Se disolvieron 1-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (30 mg, 0,066 mmol), 1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (32 mg, 0,099 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,7 mg, 0,003 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 mg, 0,20 mmol) en dioxano (1,2 ml) + H<sub>2</sub>O (0,3 ml), y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 20), para dar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (28 mg, 78 %).

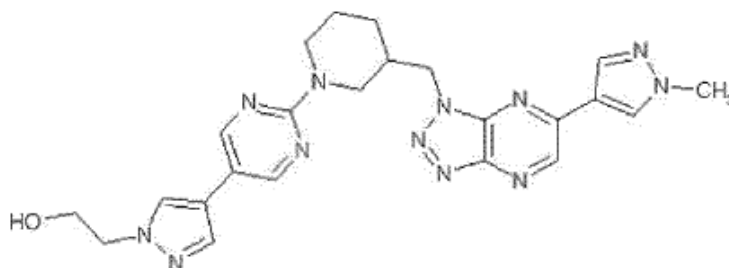
10

15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,32 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 (m, 2H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 49 (d, s, 2H), 486-3,76 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 1,92-1,43 (m, 10H)

20

clorhidrato de 2-(3-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (Fórmula química 36)



25

Se disolvió 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (28 mg, 0,049 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y después, se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se purificó con éter para dar clorhidrato de 2-(3-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (21,5 mg, 83 %).

30

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,32 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 Hz, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 1,92-1,43 (m, 4H)

35

4-(3-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

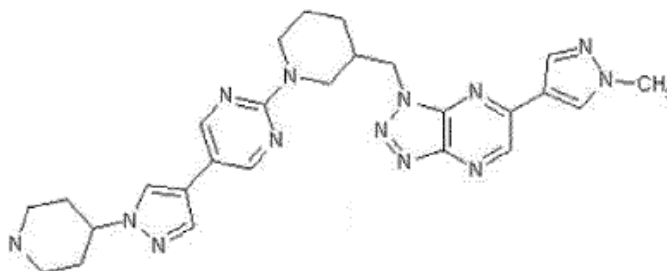
40

Se disolvieron 1-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (20 mg, 0,0434 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-

carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,053 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,6 mg, 0,0022 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 mg, 0,13 mmol) en THF (1 ml) + H<sub>2</sub>O (0,6 ml), y después la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 20), para dar 4-(3-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 90 %).

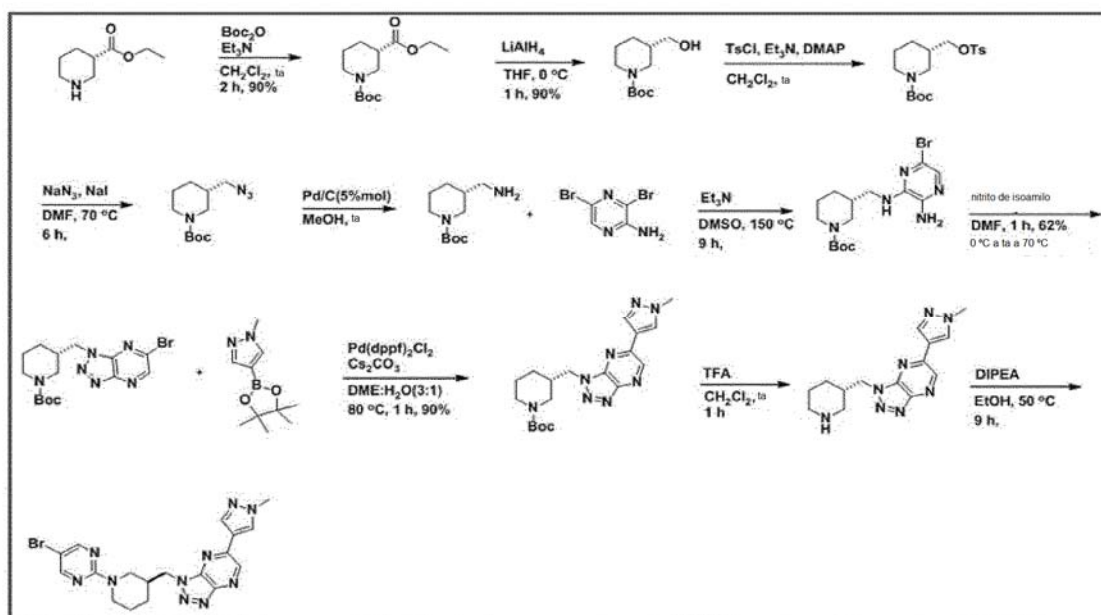
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,80 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 3,7 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 4,33-4,23 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,27 (dt J = 9,0 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 4H), 1,63-1,44 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)

clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (Fórmula química 37)



Se disolvió 4-(3-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato (25 mg, 0,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y después, se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después se purificó con éter, para dar clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (18 mg, 75 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,80 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 6,9 Hz, J = 13,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 3,7 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 4,33-4,23 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,27 (dt J = 9,0 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 4H), 1,63-1,44 (m, 2H)



3-etil piperidin-1,3-dicarboxilato de (S)-1-*tert*-butilo

Se disolvió piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo (3 g, 19,08 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), y después, se añadieron  $\text{BOC}_2\text{O}$  (5 g, 22,90 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (4 ml, 28,62 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$ , EA y salmuera, seguido del secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 10), para dar 3-etil piperidin-1,3-dicarboxilato de (S)-1-*terc*-butilo (4,27 g, 87 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,14 (c,  $J = 7,1$  Hz,  $J = 14,3$  Hz, 2H), 4,30-4,05 (m, 1H), 3,92 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 3,11-2,87 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,44 (t,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,75-1,51 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-etilpiperidin-1,3-dicarboxilato de (S)-1-*terc*-butilo (4,27 g, 16,59 mmol) en THF (100 ml), y después se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (1,26 g, 33,19 mmol) a  $0^\circ$ . La mezcla se agitó durante 1 hora, y después de nuevo a temperatura ambiente durante 2 horas. Cuando la reacción se completó, se añadió lentamente  $\text{H}_2\text{O}$  (1,26 ml) y se añadió lentamente NaOH (15 %, 1,26 ml). Después de esto, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , seguido de filtración y después concentración a presión reducida, para dar 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (3,5 g, 99 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,91-3,51 (m, 2H), 3,50 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,24-2,75 (m, 2H), 2,62-2,08 (m, 2H), 1,86-1,18 (m, 4H), 1,45 (s, 9H)

3-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (3,5 g, 16,59 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml), y después se añadieron TsCl (3,8 g, 19,91 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,47 ml, 24,87 mmol) y DMAP (0,21 g, 1,66 mmol), seguido de temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$ , MC y salmuera, seguido del secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 5), para dar 3-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (6 g, 97 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78(d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 3,88 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H), 2,81 (t,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 2,74-2,50 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,91-1,15 (m, 5H), 1,43 (s, 9H)

3-(azidometil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (8,85 g, 24 mmol) en DMF (100 ml), y después, se añadieron  $\text{NaN}_3$  (6,24 g, 96 mmol) y NaI (0,36 g, 2,40 mmol), seguido de agitación a  $70^\circ$  durante 4 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$ , EA y salmuera, seguido del secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 10), para dar 3-(azidometil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (5,38 g, 92 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,09-3,82 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,95-2,54 (m, 2H), 1,88-1,62 (m, 3H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,30-1,20 (m, 1H)

3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-(azidometil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (5,38 g, 22,40 mmol) en MeOH (50 ml), y después, se añadió Pd/C (5 % mol), seguido de agitación a temperatura ambiente en  $\text{H}_2$  (gas) durante 9 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, seguido de filtración y concentración a presión reducida, y después, la siguiente reacción se desarrolló sin purificación.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,02-3,73 (m, 2H), 2,94-2,73 (m, 1H), 2,72-2,33 (m, 3H), 1,90-1,02 (m, 5H), 1,44 (s, 9H)

3-(((3-amino-6-bromopirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (4,97 g, 22,40 mmol) en DMSO (80 ml), y después se añadieron 3,5-dibromopirazin-2-amina (8,5 g, 33,60 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,3 ml), seguido de agitación a  $130^\circ\text{C}$  durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$ , EA y salmuera, seguido del secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar 3-(((3-amino-6-bromopirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (2,19 g, dos etapas: 26 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (s, 1H), 4,64-4,23 (m, 2H), 3,79-2,92 (m, 5H), 2,25-1,19 (m, 4H), 1,46 (s, 9H)

3-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil) piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-(((3-amino-6-bromopirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (2,19 g, 5,70 mmol) en DMF (15 ml), y después, se añadió lentamente gota a gota isoamilnitrilo (0,92 ml, 6,84 mmol) a 0C°. Después de esto, la mezcla se agitó a 70° durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 8), para dar 3-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (1,39 g, 62 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 4,63 (c, *J* = 7,3 Hz, *J* = 14,1 Hz, 2H), 3,96-3,67 (m, 2H), 3,05-2,74 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,56-1,14 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvieron 3-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,5 g, 1,26 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,32 g, 1,51 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,06 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,24 g, 3,78 mmol) se disolvieron en DME (3 ml) + H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se desgasificaron con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80C°. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar, 3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,45 g, 89 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,17-8,07 (m, 2H), 4,59 (c, *J* = 7,3 Hz, *J* = 14,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,96-3,68 (m, 2H), 3,06-2,69 (m, 2H), 2,45-2,27 (m, 1H), 1,82-1,62 (m, 2H), 1,53-1,17 (m, 2H), 1,36 (s, 9H)

## (S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina

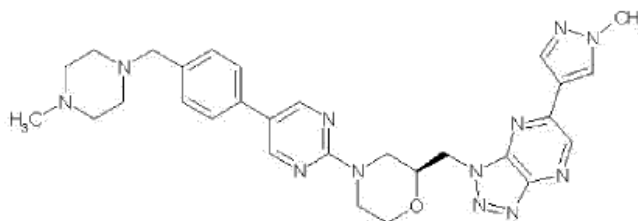
Se disolvió 3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,45 g, 0,89 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y después, se añadió TFA (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, la siguiente reacción se desarrolló sin purificación.

## (S)-1-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina

Se disolvió (S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piperidin-3-il)metil)-1H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]pirazina (0,26 g, 0,89 mmol) en EtOH (15 ml), y se añadieron 5-bromo-2-cloropirimidina (0,33 g, 1,33 mmol) y DIPEA (0,77 ml, 4,43 mmol), seguido de agitación a 50C° durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 1), para dar (S)-1-((1-(5-bromo pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (0,28 g, 70 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,78 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 3,7 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,22 (dt, *J* = 3,7 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,23 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H)

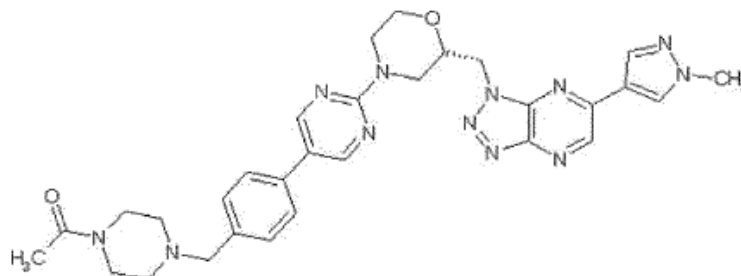
## (S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)morfolina (Fórmula química 17)



Se disolvieron (S)-1-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (250 mg, 0,55 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzil)piperazina (210 mg, 0,66 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23 mg, 0,027 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (228 mg, 1,65 mmol) en dioxano (6 ml) + H<sub>2</sub>O (1,5 ml), y después se desgasificaron con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80C° durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar (S)-2-((6-(1-

metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)-4-(5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)morfolina (210 mg, 71 %).

5 (S)-1-(4-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (Fórmula química 45)



10 Se disolvieron (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (50 mg, 0,11 mmol), 1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (45 mg, 0,13 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 mg, 0,005 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 mg, 0,33 mmol) en dioxano (4 ml) + H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se desgasificaron con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80C° durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar (S)-1-(4-(4-(2-

15 (2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (58 mg, 90 %).

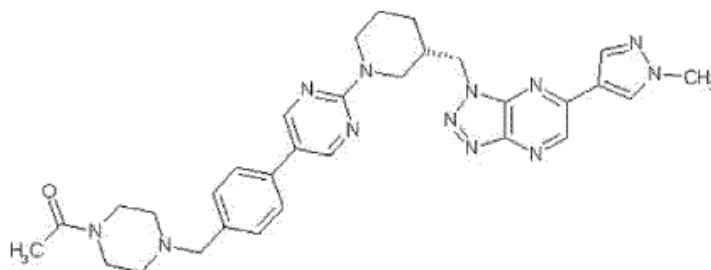
20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,55-7,28 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 7,7 Hz, J = 14,2 Hz, 1H), 4,86-4,71 (m, 2H), 4,48 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,47 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,29-3,08 (m, 2H), 2,51-2,40 (m, 4H), 2,11 (s, 3H)

clorhidrato de (S)-1-(4-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona

25 Se disolvió (S)-1-(4-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (58 mg, 0,084 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y después se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se purificó con éter para dar clorhidrato de (S)-1-(4-(4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-

30 [1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (47 mg, 90 %).

(S)-1-(4-(4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (Fórmula química 46)

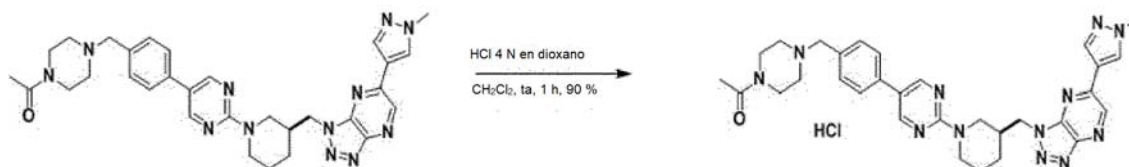


35 Se disolvieron (S)-1-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (50 mg, 0,11 mmol), 1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (45 mg, 0,13 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 mg, 0,0054 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 mg, 0,33 mmol) en dioxano (4 ml) + H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se desgasificaron con N<sub>2</sub>(gas), seguido de agitación a 80C° durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar (S)-1-(4-(4-(2-

40 (3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (48 mg, 74 %).

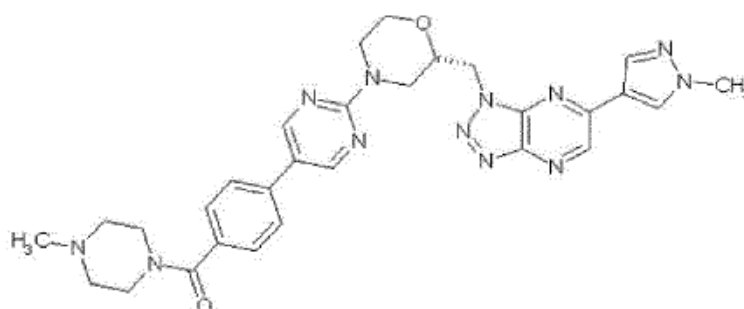
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,80 (dd, J = 7,0 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 3,3 Hz, J = 13,1 Hz, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,63 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,47 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 8,7 Hz, 13,4 Hz, 1H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,66-1,44 (m, 2H)

5 clorhidrato de (S)-1-(4-(4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona



10 Se disolvió (S)-1-(4-(4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (48 mg, 0,08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se purificó con éter para dar clorhidrato de (S)-1-(4-(4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)bencil)piperazin-1-il)etanona (46 mg, 90 %).

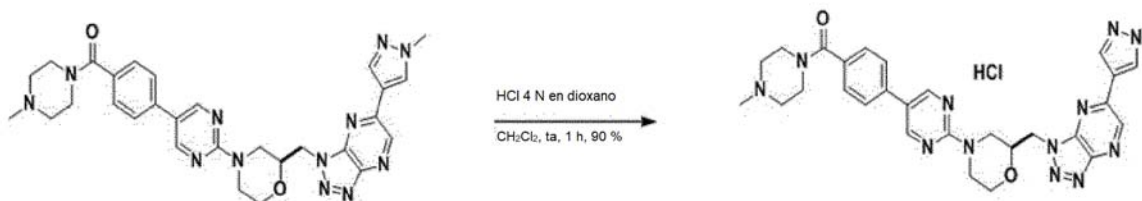
(S)-4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Fórmula química 47)



20 Se disolvieron (S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolina (50 mg, 0,11 mmol), (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil)metanona (45 mg, 0,13 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 mg, 0,0054 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 mg, 0,33 mmol) en dioxano (4 ml) + H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se desgasificaron con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80C° durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar (S)-4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (62 mg, 98 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 4,97 (dd, J = 7,7 Hz, J = 14,2 Hz, 1H), 4,87-4,73 (m, 2H), 4,50 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,90-3,69 (m, 2H), 3,61 (dt, J = 2,4 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 3,30-3,09 (m, 2H), 2,58-2,36 (m, 4H), 2,34 (s, 3H)

30 clorhidrato de (S)-4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

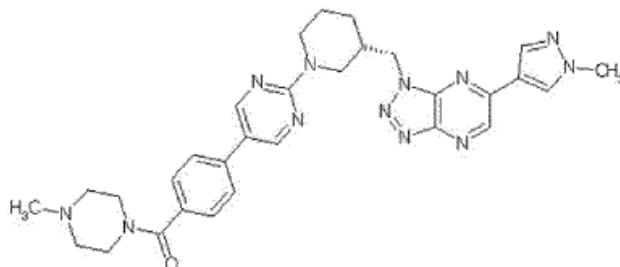


35 Se disolvió (S)-4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (62 mg, 0,11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml),



seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se purificó con éter para dar clorhidrato de (S)-4-(2-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)morfolino)pirimidin-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (59 mg, 90 %).

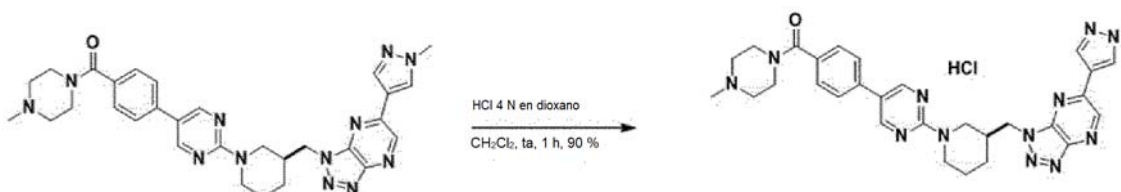
- 5 (S)-4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Fórmula química 48)



- 10 Se disolvieron (S)-1-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina (50 mg, 0,11 mmol), (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil)metanona (45 mg, 0,13 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 mg, 0,0054 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 mg, 0,33 mmol) en dioxano(4 ml) + H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se desgasificaron con N<sub>2</sub>(gas), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar (S)-1-(4-(4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)metanona (48 mg, 74 %).

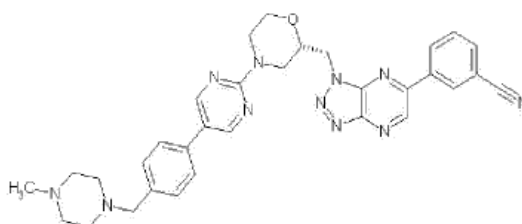
- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 4,80 (dd, J = 7,7 Hz, J = 14,2 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 7,7 Hz, J = 14,2 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 2,4 Hz, J = 13,2 Hz, 2H), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,61-3,37 (m, 3H), 3,30 (dd, J = 9,2 Hz, J = 13,1 Hz, 1H), 2,65-2,37 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,67-1,40 (m, 2H)

- 25 clorhidrato de (S)-4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



- 30 Se disolvió (S)-4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (48 mg, 0,083 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano(1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se purificó con éter para dar clorhidrato de (S)-4-(2-(3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (46 mg, 90 %).

- 35 (S)-3-(1-((4-(5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzotrilo (Fórmula química 49)

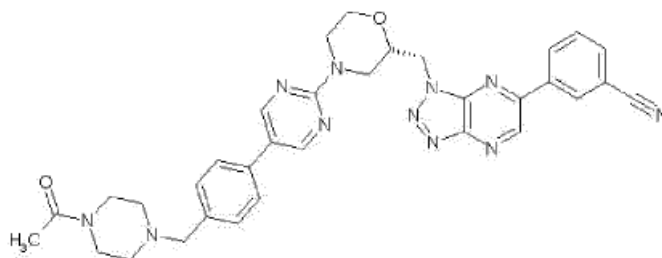


- 40 Se disolvieron (S)-3-(1-((4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzotrilo (30 mg, 0,063 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzil)piperazina (24 mg, 0,094 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg, 0,003 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(62 mg, 0,18 mmol) en dioxano (4 ml) + H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se

desgasificaron con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar (S)-3-(1-((4-(5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (12,1 mg, 33 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 4H), 5,08 (dd, J = 7,9 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 4,3 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,37 4,29 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 2,5 Hz, J = 11,4 Hz, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,18 (dt, J = 10,8 Hz, J = 14,4 Hz, 1H), 2,62-2,35 (m, 8H), 2,31 (s, 3H)

(S)-3-(1-((4-(5-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (Fórmula química 50)



Se disolvieron (S)-3-(1-((4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (30 mg, 0,063 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)encil)piperazina (24 mg, 0,094 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg, 0,003 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0,18 mmol) en dioxano (4 ml) + H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se desgasificaron con N<sub>2</sub> (gas), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con H<sub>2</sub>O, EA y salmuera, seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y concentración a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : MC = 1 : 10), para dar (S)-3-(1-((4-(5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)benzoniitrilo (15,1 mg, 41 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 4H), 5,08 (dd, J = 7,9 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 4,3 Hz, J = 14,1 Hz, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 4H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 10,5 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 2,53-2,40 (m, 4H), 2,11 (s, 3H)

Ejemplos de formulación

*Ejemplo de formulación 1: Comprimidos (prensado directo)*

Para formular un comprimido, se tamizó un principio activo 5,0 mg, y después se mezcló con lactosa 14,1 mg, crospovidona USNF 0,8 mg y estearato de magnesio 0,1 mg, seguido de prensado.

*Ejemplo de formulación 2: Comprimidos (formulación en húmedo)*

Se tamizó un principio activo 5,0 mg, y después se mezcló con lactosa 16,0 mg y almidón 4,0 mg. A continuación se disolvió polisolvato 80 (0,3 mg) en agua pura, se añadió una cantidad apropiada de esta solución y después se atomizó. Después de secarse, los gránulos finos se tamizaron, y después se mezclaron con dióxido de silicio 2,7 mg y estearato de magnesio 2,0 mg. Los granos finos se prensaron para formularse en un comprimido.

*Ejemplo de formulación 3: Polvos y cápsulas*

Se tamizó un principio activo 5,0 mg y después se mezcló con lactosa 14,8 mg, polivinilpirrolidona 10,0 mg y estearato de magnesio 0,2 mg. La mezcla se cargó en una cápsula de gelatina dura N° 5 utilizando un aparato adecuado.

*Ejemplo de formulación 4: soluciones para inyección*

Se formuló una inyección que contenía, además de un principio activo 100 mg, manitol 180 mg, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 26 mg y agua destilada 2974 mg.

## Ejemplos de ensayo

*Ejemplo de ensayo 1: actividad inhibidora de c-Met cinasa*

- 5 Para determinar en una fase celular la actividad inhibidora sobre la proliferación celular anómala de los derivados de triazolpirazina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, se realizó el siguiente ensayo.

10 La actividad inhibidora de la c-Met cinasa se analizó utilizando fluoroinmunoensayo de disociación potenciada por lantánidos (DELFA, *dissociation enhanced lanthanide fluoro-immunoassay*, Perkin Elmer), que es un tipo de fluorescencia de resolución temporal (TRF, *time-resolved fluorescence*). En una placa con fondo en forma de V de 96 pocillos Greiner se dispusieron, como compuesto de ensayo, 10 ml del compuesto preparado en la presente invención, y a la misma se añadió un tampón de tirosina cinasa (20 ml) mezclado con una enzima c-Met, y después la enzima y el compuesto de ensayo se agitaron durante 15 minutos y a continuación se realizó un cultivo. A esto se añadió una solución de ATP (10 ml) para seguir con una reacción de cinasa a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se añadió una solución de ácido etilendiaminotetracético 50 mM (EDTA, 40 ml) para detener la reacción. Después de esto, la mezcla de reacción se transfirió a una placa recubierta con estreptavidina, y a continuación se realizó un cultivo agitando. Después de 2 horas, el material cultivado se lavó tres veces con un tampón de PBS-T (PBS al 0,05 % con Tween 20).

20 El anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio se diluyó a 1: 2.500 y se añadieron 100 ml del diluyente por pocillo, y a continuación se realizó un cultivo agitando. Después de 1 hora, el material cultivado se lavó tres veces con un tampón de PBS-T (PBS al 0,05 % con Tween 20). Se añadieron 100 ml de una solución mejoradora, a continuación se realizó un cultivo agitando durante 5 minutos y después, utilizando un dispositivo Wallac Envision 2103, se realizó la lectura del material de reacción en un intervalo de longitud de onda de 615/665 nm. El valor de  $CI_{50}$  del compuesto de ensayo se determinó mediante dos conjuntos de datos, y se obtuvo usando el programa informático Prism (versión 5.01, Graphpad).

30 En la tabla 1 se muestran los valores de  $CI_{50}$  de los compuestos a los que la actividad c-Met-quinasa se reduce al 50 %.

[Tabla 1]

Valor de $CI_{50}$ ( $\mu$ M) de c-Met de cada compuesto			
Compuesto	$CI_{50}$ ( $\mu$ M) de c-Met	Compuesto	$CI_{50}$ ( $\mu$ M) de c-Met
Fórmula química 4	0,011	Fórmula química 26	0,005
Fórmula química 5	0,029	Fórmula química 27	0,005
Fórmula química 6	0,002	Fórmula química 28	0,004
Fórmula química 7	0,006	Fórmula química 29	0,002
Fórmula química 8	0,004	Fórmula química 30	0,002
Fórmula química 9	0,003	Fórmula química 31	0,002
Fórmula química 10	0,004	Fórmula química 32	0,001
Fórmula química 11	0,003	Fórmula química 33	0,003
Fórmula química 12	0,004	Fórmula química 34	0,003
Fórmula química 13	0,015	Fórmula química 35	0,003
Fórmula química 14	0,014	Fórmula química 36	0,002
Fórmula química 15	0,006	Fórmula química 37	0,002
Fórmula química 17	0,003	Fórmula química 38	0,003
Fórmula química 18	0,005	Fórmula química 39	0,002
Fórmula química 19	0,007	Fórmula química 40	0,002
Fórmula química 20	0,002	Fórmula química 42	0,004
Fórmula química 21	0,005	Fórmula química 45	0,008
Fórmula química 22	0,004	Fórmula química 46	0,007
Fórmula química 23	0,003	Fórmula química 47	0,013
Fórmula química 24	0,002	Fórmula química 48	0,006
Fórmula química 25	0,005	Fórmula química 49	0,008

35 La mayoría de los nuevos compuestos mostraron valores de  $CI_{50}$  de 0,01  $\mu$ M o inferiores, y por lo tanto tienen actividades *in vitro* muy excelentes sobre c-Met. Así pues, puede observarse que los nuevos derivados de triazolpirazina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, tienen un excelente efecto inhibidor de c-Met cinasa.

*Ejemplo de ensayo 2: ensayo de inhibición de la proliferación de células cancerosas*

- 40 Para determinar la actividad inhibidora de la proliferación de células cancerosas de los derivados de triazolpirazina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, se realizó el siguiente ensayo.

<2-1> Materiales

El medio de cultivo celular RPMI 1640, el suero bovino fetal (FBS, *fetal bovine serum*) y la tripsina, se adquirieron en Gibco (Grand Island, NY), y se utilizaron productos de hidrogenocarbonato de sodio Sigma Chemical, anfotericina B y gentamicina. Además, los reactivos, tales como sulforodamina B (SRB), base de Trisma y ácido tricloroacético (TCA), se adquirieron en Sigma Chemical Co. Para el análisis con MTS, el ensayo de proliferación celular no radioactivo CellTiter 96<sup>R</sup> AQueous se adquirió en Promega Co. Además, para el cultivo celular, se utilizaron productos de Falcon co. (Lincoln Park, NJ) para matraces de cultivo T-25, placas de 96 pocillos y otros recipientes de vidrio y viales desechables necesarios para el cultivo celular.

Como lector de Elizar (lector de microplacas) para la medición de citotoxicidad, se utilizó E-max o SpectraMax250 de Molecular Devices Co. (Sunnyvale, CA).

<2-2> Método

Como medio de ensayo, el fármaco utilizado en el ensayo se diluyó a una concentración deseada, y la concentración final de dimetilsulfóxido fue del 0,5 % o inferior.

Todas las líneas celulares de cáncer utilizadas en el ensayo se originaron en el cuerpo humano, y se utilizaron las líneas celulares de cáncer gástrico Hs746T y MKN-45. El cultivo se realizó en una incubadora de dióxido de carbono al 5 % a 37 °C utilizando medio RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10 %, y el subcultivo continuó cada 3-4 días.

A cada pocillo de la microplaca de fondo plano de 96 pocillos, se dispensaron 5x10<sup>3</sup> células de Hs746T. la línea celular MKN-45 se dispensó a 1 x10<sup>4</sup> células. Las células se cultivaron durante 24 horas, de modo que las células se adherieron al fondo, y después se eliminó el líquido de cultivo. Se añadió el líquido de cultivo que contenía cada uno de los compuestos de la presente invención, y a continuación se realizó un cultivo durante 72 horas. Después de finalizar el cultivo con el compuesto, la citotoxicidad se midió utilizando el ensayo con MTS o con reactivo SRB de tinción de proteínas.

Específicamente, después de finalizar el cultivo con el compuesto de la presente invención, se eliminó el líquido de cultivo. Cada pocillo se trató con una solución de TCA enfriada y se dejó reposar a 4 °C durante 1 hora para fijar las células. La solución de TCA se eliminó, se secó a temperatura ambiente, y después se añadió una solución de tinción que contenía SRB al 0,4 % disuelta en solución de ácido acético al 1 %, y después la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos para teñir las células. La SRB sobrante no unida a las células se eliminó mediante lavado con una solución de ácido acético al 1 %, y a las células teñidas se añadió base de Trisma (no tamponada) 10 mM de pH 10,3-10,5 para eluir la SRB. La absorbancia de cada pocillo se midió en un intervalo de longitud de onda de 520 nm utilizando un lector Eliza (lector de microplacas).

La citotoxicidad del fármaco se midió a partir de los valores de DO del pocillo al que no se añadió el fármaco (C), de cada pocillo al que se añadió fármaco (T) y del pocillo al que inicialmente se añadió el fármaco (Tz):

$$[ (T-Tz) / (C-Tz) ] \times 100 \text{ para } Tz=T;$$

o

$$[ (T-Tz) / (Tz) ] \times 100 \text{ para } Tz>T.$$

La medición de la actividad inhibidora de las células cancerosas utilizando el ensayo con MTS, se realizó de la siguiente manera. Específicamente, después de finalizar el cultivo con el compuesto de la presente invención, la solución de PMS y la solución de MTS que constituían el producto de ensayo de proliferación celular no radioactivo CellTiter 96<sup>R</sup> AQueous de Promega Co., se mezclaron y en cada pocillo se añadieron 20 µl. Después, las células se colocaron en una incubadora durante 4 horas, y se sacaron y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La absorbancia se midió a 490 nM utilizando el SpectraMax250 de Molecular Devices Co., y después se calculó el valor de CI<sub>50</sub>.

En la tabla 2 se muestran los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos a los que se inhibe la proliferación de células cancerosas (Hs746T) al 50 %.

[Tabla 2]

Inhibición de la proliferación de células cancerosas (Hs746T) de cada compuesto [CI <sub>50</sub> (µM)]			
Compuesto	CI <sub>50</sub> de Hs746T (µM)	Compuesto	CI <sub>50</sub> de Hs746T (µM)
Fórmula química 4	0,0012	Fórmula química 22	0,0098
Fórmula química 5	0,0013	Fórmula química 23	0,0001
Fórmula química 6	0,00017	Fórmula química 24	0,00008
Fórmula química 7	0,00011	Fórmula química 25	0,0011

Inhibición de la proliferación de células cancerosas (Hs746T) de cada compuesto [Cl <sub>50</sub> (μM)]			
Compuesto	Cl <sub>50</sub> de Hs746T (μM)	Compuesto	Cl <sub>50</sub> de Hs746T (μM)
Fórmula química 8	0,00014	Fórmula química 26	0,0009
Fórmula química 9	0,00095	Fórmula química 27	0,0007
Fórmula química 10	0,0011	Fórmula química 28	0,0007
Fórmula química 11	0,00093	Fórmula química 29	0,0001
Fórmula química 12	0,00096	Fórmula química 30	0,00011
Fórmula química 13	0,00086	Fórmula química 31	0,00018
Fórmula química 14	0,0041	Fórmula química 32	0,00014
Fórmula química 16	0,0021	Fórmula química 33	0,0095
Fórmula química 17	0,00012	Fórmula química 34	0,015
Fórmula química 18	0,0096	Fórmula química 35	0,002
Fórmula química 19	0,0012	Fórmula química 36	0,0038
Fórmula química 20	0,0020	Fórmula química 37	0,0013
Fórmula química 21	0,0056	Fórmula química 38	0,00014

Como se muestra en la tabla 2, los valores de Cl<sub>50</sub> de todos los compuestos en las células cancerosas Hs746T, mostraron ser de 0,01 μM o inferiores. Especialmente, los compuestos de las fórmulas químicas 6 a 9, 11 a 13, 17, 23, 24, 26 a 32 y 38, mostraron valores de Cl<sub>50</sub> muy bajos de 0,001 μM o inferiores. Así pues, puede observarse que los nuevos derivados de triazolopirazina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, tienen un muy excelente efecto inhibitor de la proliferación de células cancerosas o similares.

Los ejemplos preparativos para la composición de la presente invención se ilustran de la siguiente manera.

<Ejemplo preparativo 1> Preparación de preparaciones farmacéuticas

<1-1> Preparación de polvos

Derivado de triazolopirazina	2 g
Lactosa	1 g

Los principios anteriores se mezclaron y después se cargaron en un envase sellado, preparando de este modo un polvo.

<1-2> Preparación de comprimidos

Derivado de triazolopirazina	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

Los principios anteriores se mezclaron y después se tabularon mediante el método general de preparación de comprimidos, preparando de este modo un comprimido.

<1-3> Preparación de cápsulas

Derivado de triazolopirazina	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

Los principios anteriores se mezclaron y después, mediante el método general de preparación de cápsulas, se cargaron en una cápsula de gelatina, preparando de este modo una cápsula.

<1-4> Preparación de soluciones para inyección

Derivado de triazolopirazina	10 μg/ml
ácido clorhídrico BP hasta	pH 3,5
cloruro de sodio BP inyectable máximo	1 ml

El derivado de triazolopirazina de acuerdo con la presente invención se disolvió en un volumen apropiado de cloruro de sodio BP inyectable, y el pH de la solución resultante se ajustó a 3,5 utilizando ácido clorhídrico BP diluido.

Después, el volumen de la solución se ajustó utilizando cloruro de sodio BP inyectable y la solución se mezcló por completo. La solución resultante se cargó en una ampolla de tipo I de 5 ml fabricada de vidrio transparente, y el vidrio se fundió para sellar la ampolla bajo la rejilla superior de aire. La ampolla se esterilizó en autoclave a 120 °C durante 15 minutos o más, para dar una solución de inyección.

5

Aunque la presente invención se ha descrito en detalle con referencia a las características específicas, será obvio para los expertos en la técnica, que esta descripción es solo para una realización preferida y no limita el alcance de la presente invención. Por lo tanto, el alcance sustancial de la presente invención lo definirán las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

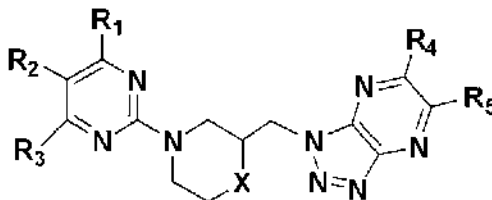
10

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de triazolopirazina representado mediante la fórmula química 1:

5

Fórmula química 1



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde:

15

R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, heterocicloalquilo 5 a 6 miembros, heterocicloalqueno de 5 a 6 miembros heterocicloalqueno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo sustituido con halógeno, acetil piperazina o piperazinil carbonilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, hidroxil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; en donde al menos uno de R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> no es hidrógeno;

20

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, heteroarilo 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o fenilo sustituido con ciano, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; en donde al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no es hidrógeno; y  
X es oxígeno o carbono.

25

2. El derivado de triazolopirazina de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> son cada uno independientemente hidrógeno; halógeno; pirazol sustituido con metilo, hidroxil etilo, piperidina o N-metil piperidina; tetrahidropiridina sin sustituir o sustituido con metilo o hidroxil etilo; fenilo sustituido con halógeno, morfolinetoxi, piperaziniletotoxi, piperazinilmetilo, morfolinmetilo, acetil piperazina o piperazinil carbonilo; morfolinetoxi; piperaziniletotoxi; o piperidina sin sustituir o sustituida con metilo o hidroxil etilo, en donde dos de R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> son hidrógeno.

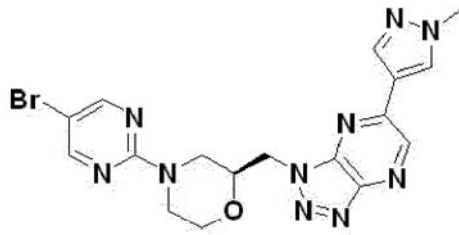
30

3. El derivado de triazolopirazina de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno; N-metil pirazol; o fenilo sustituido con ciano o halógeno, en donde uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es hidrógeno.

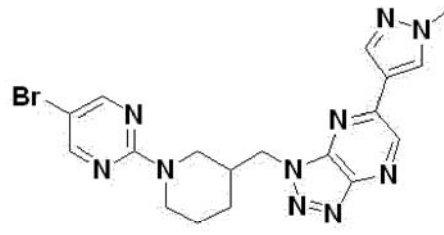
35

4. El derivado de triazolopirazina de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la triazolopirazina representada por la fórmula química 1 se selecciona entre el grupo que consiste en compuestos representados mediante las fórmulas químicas 2 a 50 a continuación:

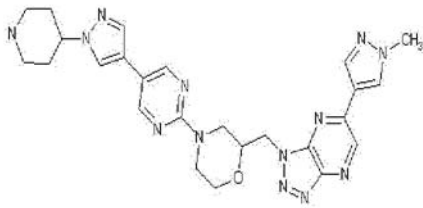
Fórmula química 2



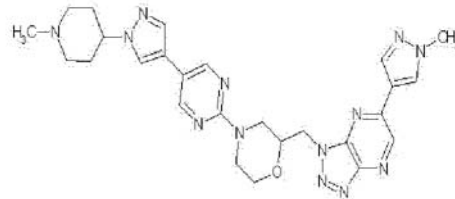
Fórmula química 3



Fórmula química 4

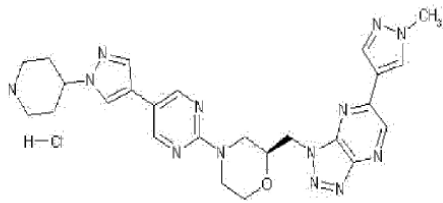


Fórmula química 5

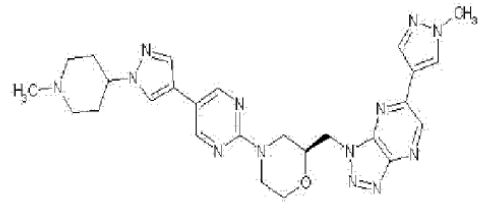




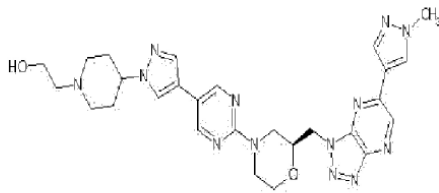
Fórmula química 6



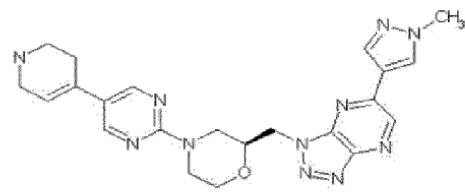
Fórmula química 7



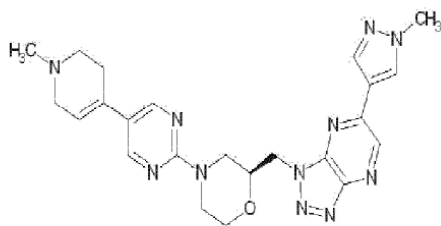
Fórmula química 8



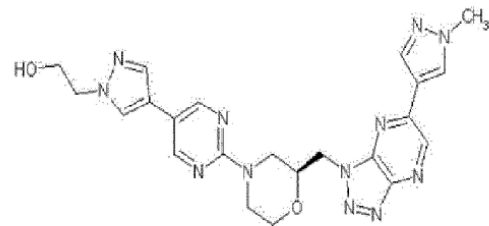
Fórmula química 9



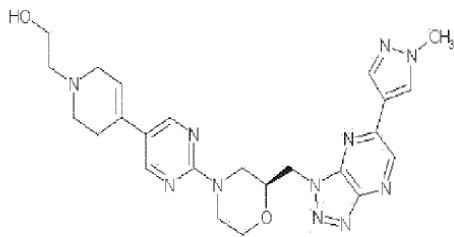
Fórmula química 10



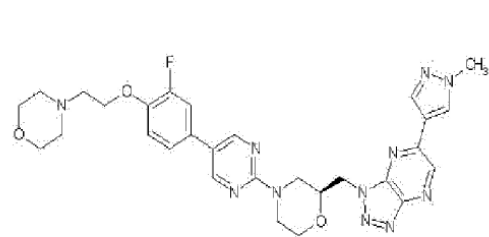
Fórmula química 11



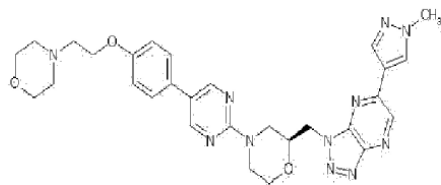
Fórmula química 12



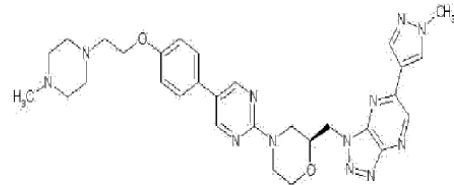
Fórmula química 13



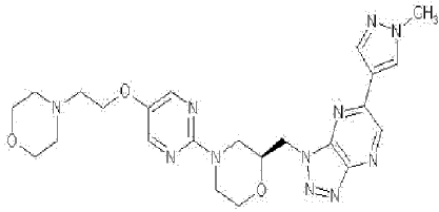
Fórmula química 14



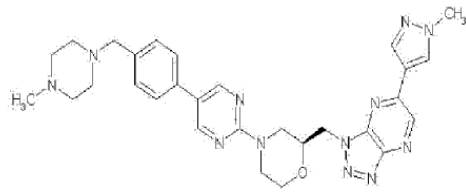
Fórmula química 15



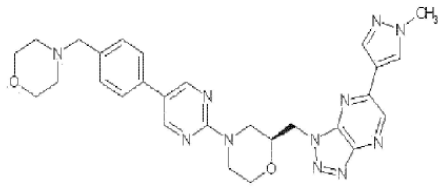
Fórmula química 16



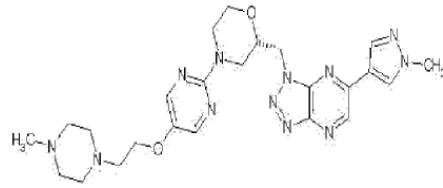
Fórmula química 17



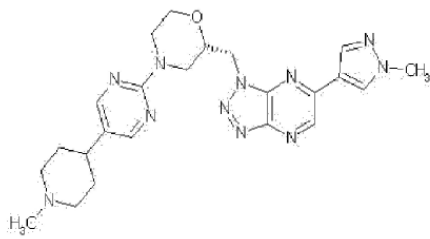
Fórmula química 18



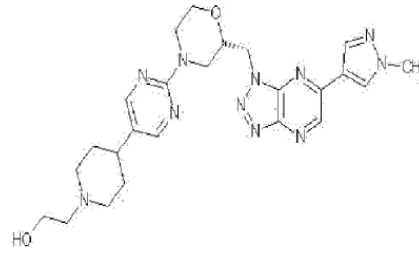
Fórmula química 19



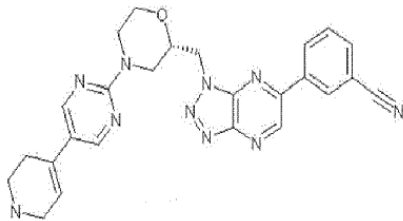
Fórmula química 20



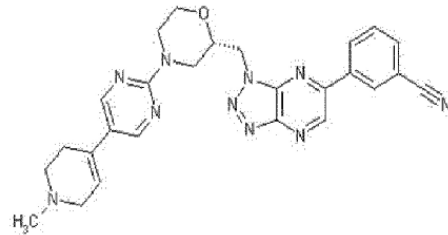
Fórmula química 21



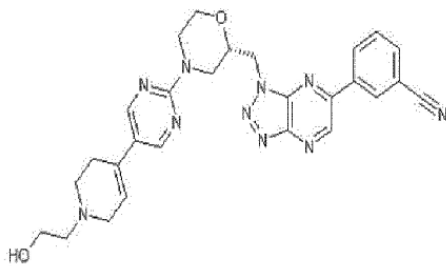
Fórmula química 22



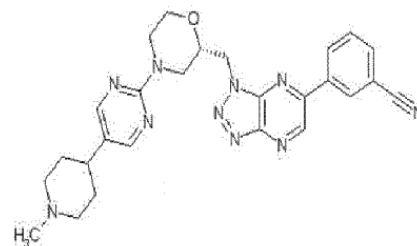
Fórmula química 23



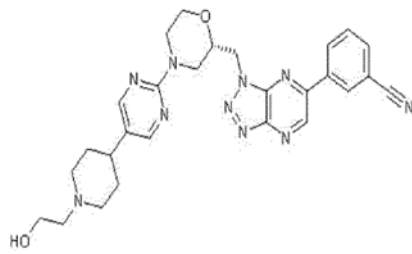
Fórmula química 24



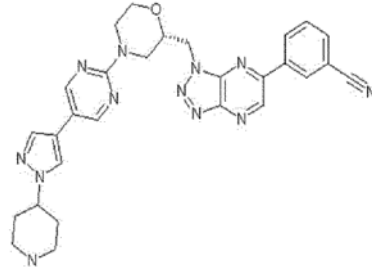
Fórmula química 25



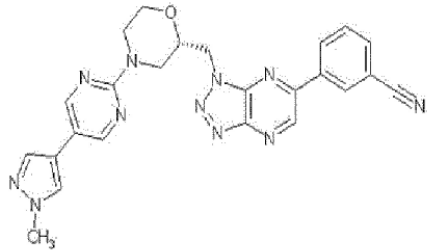
Fórmula química 26



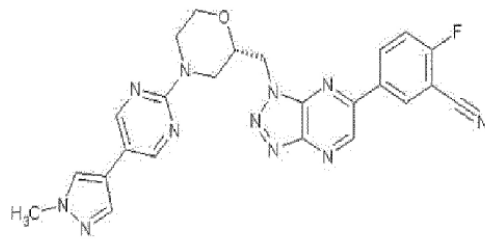
Fórmula química 27



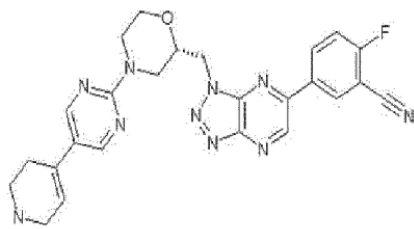
Fórmula química 28



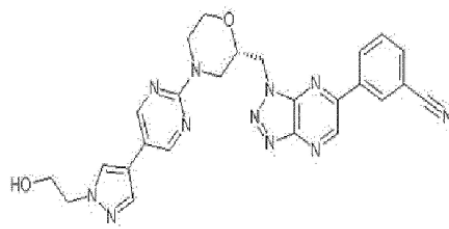
Fórmula química 29



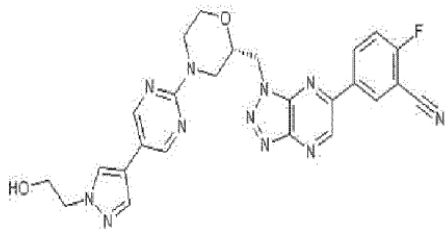
Fórmula química 30



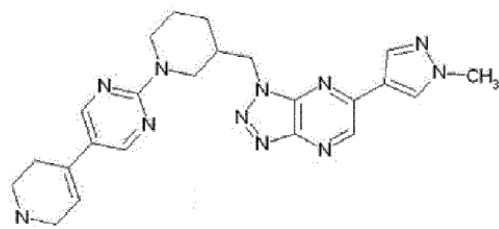
Fórmula química 31



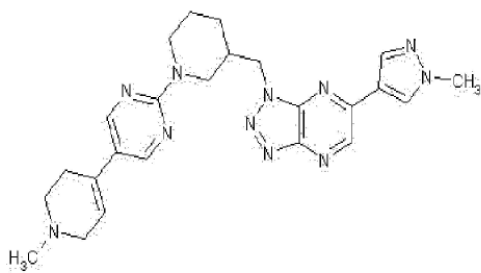
Fórmula química 32



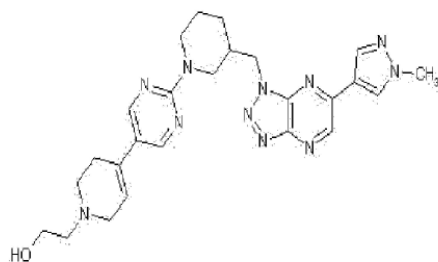
Fórmula química 33



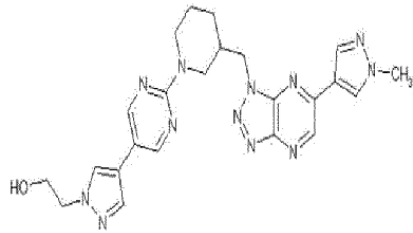
Fórmula química 34



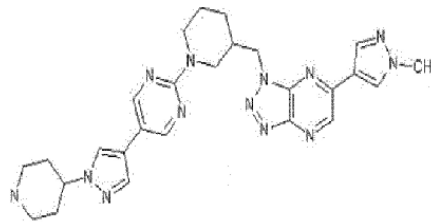
Fórmula química 35



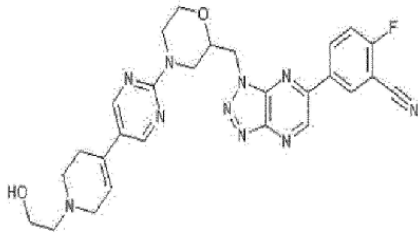
Fórmula química 36



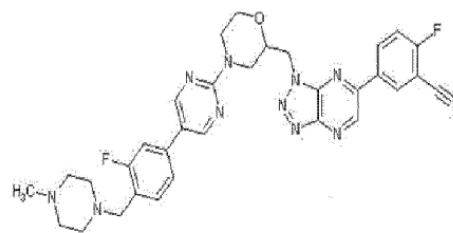
Fórmula química 37



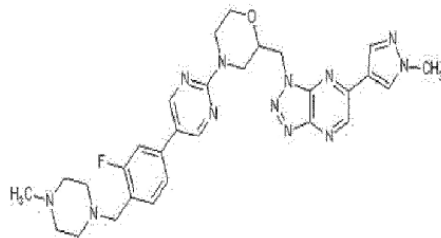
Fórmula química 38



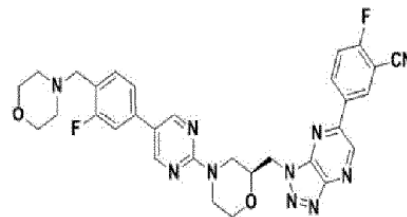
Fórmula química 39



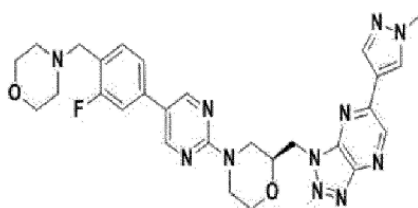
Fórmula química 40



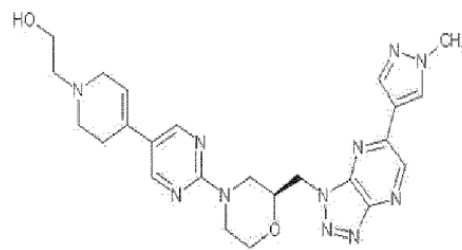
Fórmula química 41



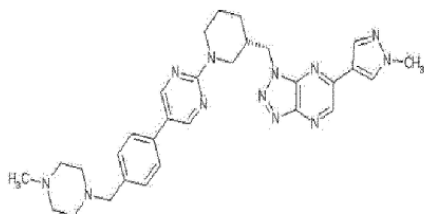
Fórmula química 42



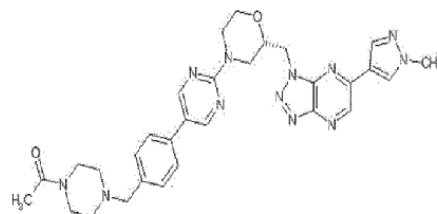
Fórmula química 43



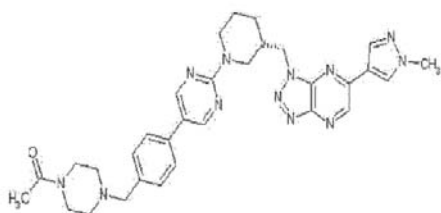
Fórmula química 44



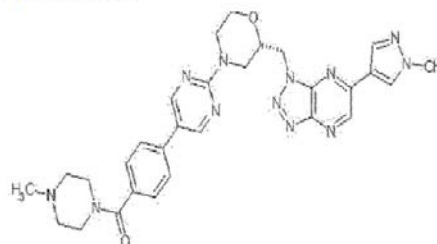
Fórmula química 45



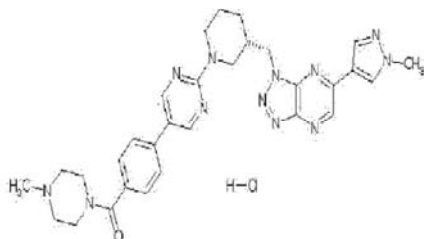
Fórmula química 46



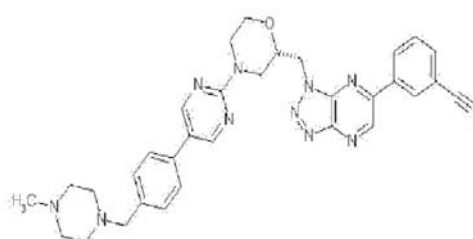
Fórmula química 47



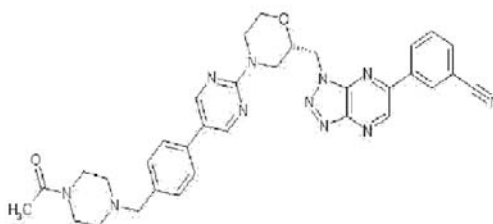
Fórmula química 48



Fórmula química 49



Fórmula química 50



5. El derivado de triazolopirazina de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el derivado de triazolopirazina se selecciona entre el grupo que consiste en compuestos representados mediante las fórmulas químicas 6 a 9, 11 a 13, 17, 23, 24, 26 a 32 y 38.

6. Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la actividad tirosina cinasa c-Met, la composición farmacéutica que contiene, como un principio activo, el derivado de triazolopirazina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, la composición farmacéutica que contiene, como un principio activo, el derivado de triazolopirazina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 7, en la que el trastorno hiperproliferativo se selecciona del grupo que consiste en cáncer, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, eritrosis, retinopatía proliferativa, psoriasis, artritis reumatoide, artrosis, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, reestenosis, aterosclerosis, enteroadhesión, úlceras, cirrosis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órganos y glomerulopatía.

9. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 8, en la que el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de células renales, cáncer de próstata o tumor cerebral.