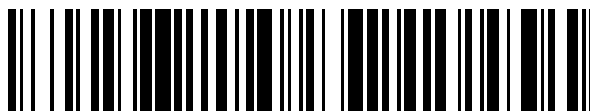


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 693**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/14** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2012 PCT/KR2012/007965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13048214**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12834688 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2760865**

54 Título: **Nuevos derivados heterocíclicos y sus usos**

30 Prioridad:

**30.09.2011 KR 20110100369**

**30.03.2012 KR 20120033444**

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

**26.10.2018**

73 Titular/es:

**C&C RESEARCH LABORATORIES (100.0%)  
Sungkyunkwan University 2066 Seobu-ro  
Jangan-gu Suwon-si  
Gyeonggi-do 440-746, KR**

72 Inventor/es:

**HO, PIL SU;  
YOON, DONG OH;  
HAN, SUN YOUNG;  
LEE, WON IL;  
KIM, JUNG SOOK;  
PARK, WOUL SEONG;  
AHN, SUNG OH y  
KIM, HYE JUNG**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 687 693 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**

Nuevos derivados heterocíclicos y sus usos

**5 [Ámbito técnico]**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos útiles en la preparación de fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con diversas funciones del receptor de histamina 4. Dichos fármacos son especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alergia, dolor, pólipos nasales, rinitis, sinusitis crónica, congestión nasal, prurito nasal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, eccema, prurito, piel pruriginosa, urticaria, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, inflamación ocular, sequedad ocular, disfunción cardíaca, arritmia, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo la colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor osteoartítico, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mediada por el sistema inmunitario (también llamada de tipo I), lupus, adherencias postoperatorias, trastornos vestibulares y cáncer.

**[Estado técnico previo]**

La histamina, que es una amina biogénica, tiene un papel fundamental en la respuesta inmune e inflamatoria y también es un neurotransmisor. Por ejemplo, la histamina controla varias funciones de las células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos), de células T, células B, células epiteliales y endoteliales, y de la proliferación de células T o de la secreción de citocinas en células dendríticas y mastocitos (JDDG, 2010, 8, 495-504). Hay 4 receptores de histamina (receptor de histamina 1, receptor de histamina 2, receptor de histamina 3 y receptor de histamina 4) (Br. J. Pharm 2006, 147, S127-S135). Una reacción alérgica aguda está controlada por el receptor de histamina 1, que se distribuye ubicuamente en el cuerpo (Br. J. Pharmac. Chemother, 1966, 27, 427-439) y la secreción de ácido gástrico está controlada por el receptor de histamina 2, que también está distribuido ubicuamente en el cuerpo como el receptor de histamina 1 (Nature 1972, 236, 385-390). Es bien sabido que la secreción de neurotransmisores en el sistema nervioso central está controlada por el receptor de histamina 3, que se expresa en neuronas (Nature 1983, 302, 832-837). El receptor de histamina 4 aclara además las funciones fisiológicas de muchos procesos de señalización que no se explican solo por el receptor de histamina 1, el receptor de histamina 2 y el receptor de histamina 3. El receptor de histamina 4 se describió por primera vez en 1994 y su clonación no se realizó hasta después de 2000. El receptor de histamina 4, que es un receptor acoplado a la proteína G, consta de 390 aminoácidos y se activa al unirse con proteína Gi/o aumentando la concentración de calcio o suprimiendo el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) (The Open Immunology Journal, 2009, 2, 9-41). El receptor de histamina 4 se expresa principalmente en la médula ósea o en eosinófilos, basófilos, células T, mastocitos, monocitos y células dendríticas, y también se observa en el bazo, el timo, el pulmón, el corazón y los intestinos (Nat. Rev. Drug Discov. 2008, 7, 41-53, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 279, 615-620). El receptor de histamina 4 no solo desempeña un papel básico en la respuesta inmune sino que además tiene efectos en la activación y migración de diversos inmunocitos y en la producción de citocinas y quimiocinas (J. Immunol., 2005, 174, 5224-5232; J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305, 1212-1221; J. Allergy Clin. Immunol. 2007, 120, 300-307; J. Recept. Signal Transduct. Res. 2002, 22, 431-448).

Por varios experimentos in vivo es bien sabido que el receptor de histamina 4 juega un papel importante en la inflamación y el prurito (J. Allergy Clin. Immunol., 2007, 119, 176-183; J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309, 404-413). En particular, como resultado de las investigaciones se ha encontrado en un modelo de asma alérgica murina que los antagonistas de histamina 4 alivian la inflamación pulmonar controlando la reacción del Th2 (linfocito T efector de tipo 2) y se ha confirmado que los antagonistas de histamina 4 suprimen eficazmente el prurito inducido por la histamina. Este efecto doble contra la inflamación y la comezón alérgicas sirve de base para que el receptor de histamina 4 pueda ser una buena diana para tratar enfermedades alérgicas de la piel tales como la dermatitis atópica (J. Invest. Dermatol., 2010, 130 (4), 1023-1033).

El antagonismo este inmunocito contra las diversas funciones del receptor de histamina 4 es un objeto clave del estudio de las enfermedades inflamatorias, prurito, dolor, rinitis alérgica, asma, artritis reumatoide, dermatitis atópica, urticaria crónica idiopática, dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor osteoartítico. Asimismo se ha comunicado un estudio reciente relacionado con la efectividad del receptor de histamina 4 contra el cáncer y por tanto se espera su desarrollo como fármaco anticancerígeno.

Recientemente se ha referido en la patente WO2010/030785 que los derivados basados en quinoxalina manifiestan actividad sobre el receptor de histamina 4. Sin embargo no mostraron suficiente actividad farmacológica in vivo en el modelo animal porque su solubilidad y estabilidad metabólica no son altas.

**[Revelación de la presente invención]****[Problema técnico]**

Los compuestos heterocíclicos de la presente invención, incluyendo la piridopirazina, la piridopirimidina y la naftiridina manifiestan la misma o mayor actividad inhibidora del receptor de histamina 4 que los inhibidores convencionales del

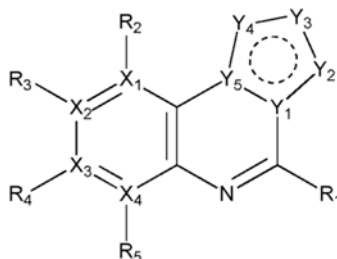
receptor humano de histamina 4 (hH4R), como los descritos en la patente WO2010/030785; además muestran una selectividad para cada uno de los receptores y subtipos de receptores de histamina, transportadores y canales iónicos en una membrana; tienen mayor solubilidad y estabilidad metabólica y, por consiguiente, una farmacocinética efectiva para ser utilizados en los tratamientos con una dosificación más baja y menores tiempos de administración; presentan un efecto supresor contra la infiltración de células inflamatorias, tales como mastocitos y eosinófilos, inducida por la histamina, y por lo tanto tienen fuertes efectos antiinflamatorios y antipruriginosos en un modelo de dermatitis atópica; y tienen selectividad para el receptor de serotonina 3 en la prevención de efectos secundarios tales como diarrea o estreñimiento (Clinical and Experimental Immunology, 2010, 161, 19-27; Pharmacology & Therapeutics, 2010, 128, 146-169), debido a la gran similitud estructural entre los ligandos del receptor de histamina 4 (hH4R) y los ligandos del receptor de serotonina 3 (BMCL, 2011, 21, 5460-5464). Por tanto el propósito de la presente invención es proporcionar estos nuevos compuestos heterocíclicos y composiciones farmacéuticas que los contengan.

Como los nuevos compuestos heterocíclicos conforme a la presente invención y las composiciones farmacéuticas que los contienen muestran actividad inhibitoria del receptor humano de histamina 4 (hH4R), son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, alergia, dolor, pólipos nasales, rinitis, sinusitis crónica, congestión nasal, prurito nasal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, eccema, prurito, piel pruriginosa, urticaria, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, inflamación ocular, sequedad ocular, disfunción cardíaca, arritmia, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo la colitis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa), dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor osteoartítico, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mediada inmunológicamente (también llamada de tipo I), lupus, adherencias postoperatorias, trastornos vestibulares y cáncer.

**[Solución del problema]**

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico de fórmula 1

[Fórmula 1]



o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente de ellos: donde

- X<sub>1</sub> es C, cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,
- R<sub>1</sub> es un mono- o poli-heterociclilo saturado o insaturado de 3-12 miembros que comprende 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos escogidos entre N, O y S), en el cual R<sub>1</sub> está sin sustituir o está sustituido con 1-3 sustituyentes escogidos entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>; o R<sub>1</sub> se elige entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>,
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se escoge independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -CN; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>; -amino; -amido; -alquilcarboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -carboxilo (-COOH); -acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -OH; -nitro (-NO<sub>2</sub>); -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; -heterociclilo; y -O-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterociclilo, el cual es un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos escogidos entre N, O y S),
- con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N, R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe,
- cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> es independientemente C o un heteroátomo (preferiblemente un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O y S), siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean heteroátomos escogidos independientemente entre N, O y S,
- cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,
- Y<sub>4</sub> puede estar sustituido con -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre -H; -alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; -heterociclilo; -amino-mono o di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino-mono- o di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterociclilo; -alquilcarboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y -carboxilo (-COOH); siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos escogidos entre N, O y S),
- R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -amino; -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino; -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; -S-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino-mono- o di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -S-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterociclilo; -O-heterociclilo; o -O-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterociclilo, siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos escogidos entre N, O y S), y
- R<sub>9</sub> se elige entre -H; -OH; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -amino-mono o di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; -heterociclilo; -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; -heteroarilo de 5-12 miembros; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

-halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -amino; -amido; -acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -CN; -carboxilo (-COOH); -alquilcarboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y -nitro (-NO<sub>2</sub>),

donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, acilo y arilo puede estar independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo con 1-3 sustituyentes) seleccionados del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), -CN, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -amino, -amido, -carboxilo (-COOH), -acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, -nitro (-NO<sub>2</sub>), heterociclilo y fenilo, siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos escogidos entre N, O y S); o

3-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 1);

3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 5);

6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 6);

(R)-1-(3-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (compuesto 11);

1-(2-bromopirido[3,2-e]pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 103);

1-(2-bromopirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 115);

1-(2-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 116).

De acuerdo con una forma de ejecución preferida de la presente invención, en la anterior fórmula 1 cada X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> es independientemente C o N y X<sub>4</sub> es N.

Según otra forma de ejecución preferida de la presente invención, en la anterior fórmula 1 cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> es independientemente C o un heteroátomo (escogido preferiblemente de manera independiente entre N, O y S), siempre que al menos tres entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean N.

Según otra forma de ejecución preferida de la presente invención, en la anterior fórmula 1 R<sub>1</sub> es un mono- o poli-heterociclilo saturado o insaturado de 3-8 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos elegidos entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes escogidos entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>.

Según otra forma de ejecución preferida de la presente invención, en la anterior fórmula 1 R<sub>3</sub> se elige entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -halógeno (-F, Cl, -Br, -I); -CN; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; -alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y -OH.

Según otra forma de ejecución preferida de la presente invención, en la anterior fórmula 1

X<sub>1</sub> es C, cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,

R<sub>1</sub> es un mono- o poli-heterociclilo saturado o insaturado de 3-12 miembros que comprende 1-3 heteroátomos (preferiblemente elegidos entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes escogidos entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se escoge independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -CN; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; -alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>; y -OH,

con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N, R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe, cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> es independientemente C o un heteroátomo (preferiblemente un heteroátomo seleccionado de manera independiente entre N, O y S), siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S,

cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,

Y<sub>4</sub> puede estar sustituido con -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se elige independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y -carboxilo (-COOH),

R<sub>8</sub> se elige entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y

R<sub>9</sub> se elige entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,

donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, alquenilo y alquinilo, independientemente, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes escogidos del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH y -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (elegidos preferiblemente entre N, O y S).

Según otra forma de ejecución preferida de la presente invención, en la anterior fórmula 1

X<sub>1</sub> es C, cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,

R<sub>1</sub> es un mono- o poli-heterociclilo saturado o insaturado de 3-12 miembros que comprende 1-3 heteroátomos (preferiblemente elegidos entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes escogidos entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se escoge independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -CN; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> y -alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N, R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe, cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> se elige independientemente entre C, N y O, siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean N u O,

cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,

cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se elige independientemente entre -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sub>8</sub> se elige como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sub>9</sub> se elige entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
 donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, alqueno y alquino, independientemente,  
 puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes escogidos del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -OH y -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3  
 heteroátomos (elegidos preferiblemente entre N, O y S).

Según otra forma de ejecución preferida de la presente invención, en la anterior fórmula 1

X<sub>1</sub> es C, cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,  
 R<sub>1</sub> es un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente elegidos  
 entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se escoge independientemente entre -H; -alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -CN; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> y  
 -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N, R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe,  
 cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> se elige independientemente entre C, N y O, siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>,  
 Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean N,  
 cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,  
 cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se elige independientemente entre -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y  
 R<sub>9</sub> se elige entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
 donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, alqueno y alquino, independientemente,  
 puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes escogidos del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -OH y -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3  
 heteroátomos (elegidos preferiblemente entre N, O y S).

Según otra forma de ejecución preferida de la presente invención, en la anterior fórmula 1

X<sub>1</sub> es C, cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,  
 R<sub>1</sub> es un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente elegidos  
 entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se escoge independientemente entre -H; -alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N,  
 R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe,  
 cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> se elige independientemente entre C, N y O, siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>,  
 Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean N,  
 cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,  
 cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se elige independientemente entre -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y  
 R<sub>9</sub> se elige entre -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 donde cada uno de los grupos alquilo y heterociclilo, independientemente, puede estar sin sustituir o sustituido con  
 uno o más sustituyentes escogidos del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH y -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo el heterociclilo  
 un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (elegidos preferiblemente entre  
 N, O y S).

El compuesto de la presente invención es un inhibidor del receptor humano de histamina 4 (hH4R) y es útil para tratar  
 o prevenir enfermedades inflamatorias, alergia, dolor, pólipos nasales, rinitis, sinusitis crónica, congestión nasal, prurito  
 nasal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, eczema,  
 prurito, piel pruriginosa, urticaria, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, conjuntivitis, queratoconjuntivitis,  
 inflamación ocular, sequedad ocular, disfunción cardíaca, arritmia, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad  
 inflamatoria del intestino (incluyendo la colitis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa), dolor inflamatorio, dolor  
 neuropático, dolor osteoartítico, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mediada inmunológicamente (también  
 llamada de tipo I), lupus, adherencias postoperatorias, trastornos vestibulares y cáncer, y es especialmente útil como  
 agente para el tratamiento de la dermatitis atópica.

A no ser que se indique otra cosa, el sustituyente alquilo aquí descrito y el radical alquilo de otros sustituyentes (por  
 ejemplo en alcoxi), tal como se describe aquí, pueden ser lineales o ramificados. El halógeno también incluye flúor (F),  
 cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

Según una forma de ejecución preferida de la presente invención, el compuesto heterocíclico de fórmula 1 conforme  
 a la presente invención se selecciona del grupo formado por:

- 3-Metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 1);
- 8-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 2);
- 4-(4-Metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 3);
- 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 4);
- 3-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 5);
- 6-(4-Metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 6);
- 8-Cloro-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 7);
- 1-(8-Cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 8);
- (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (compuesto 9);
- (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (compuesto 10);

- (R)-1-(3-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (compuesto 11);  
 8-Bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 12);  
 4-(4-Metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo (compuesto 13);  
 8-Cloro-1-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 14);  
 5 8-Cloro-1-metil-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 15);  
 8-Bromo-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 16);  
 7,8-Dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 17);  
 1-(8-Cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 18);  
 (S)-8-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 19);  
 10 (S)-8-cloro-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 20);  
 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonitrilo (compuesto 21);  
 8-Cloro-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 22);  
 8-Cloro-7-etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 23);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 24);  
 15 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo (compuesto 25);  
 4-(Piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo (compuesto 26);  
 1-(7,8-Dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 27);  
 8-Cloro-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonitrilo (compuesto 28);  
 8-Cloro-4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 29);  
 20 (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina (compuesto 30);  
 9-Cloro-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 31);  
 9-Cloro-2-metil-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 32);  
 1-(9-Cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 33);  
 9-Cloro-2-ciclopropil-N,N-dietilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-amina (compuesto 34);  
 25 9-Cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 35);  
 1-(9-Cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 36);  
 9-Cloro-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 37);  
 9-Cloro-2-ciclopropil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 38);  
 9-Cloro-2-ciclopropil-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 39);  
 30 9-Cloro-2-(metoximetil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 40);  
 9-Cloro-2-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 41);  
 9-Cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (compuesto 42);  
 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (compuesto 43);  
 1-(8-Cloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 44);  
 35 8-Cloro-2-metil-4-(piperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (compuesto 45);  
 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina (compuesto 46);  
 8-Cloro-4-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina (compuesto 47).  
 1-(8-Yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 48);  
 8-Yodo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 49);  
 40 N-metil-1-(8-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 50);  
 1-(8-(Difluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 51);  
 N-Metil-1-(8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 52);  
 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 53);  
 1-(8-Etinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 54);  
 45 N-Metil-1-(8-vinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 55);  
 1-(8-Etilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 56);  
 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (compuesto 57);  
 1-(8-Metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 58);  
 1-(8-(Difluorometoxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 59);  
 50 8-Cloro-7-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 60);  
 8-Cloro-7-metoxi-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 61);  
 7,8-Dicloro-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 62);  
 8-Cloro-7-etoxi-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 63);  
 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 64);  
 55 1-(8-Bromo-9-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 65);  
 8-Bromo-9-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 66);  
 1-(8,9-Dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 67);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina hidrocioruro (compuesto 68);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina hidrocioruro (compuesto 69);  
 60 8-Cloro-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 70);  
 8-Bromo-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 71);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-amina (compuesto 72);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,3-dimetilazetidín-3-amina (compuesto 73);  
 8-Bromo-4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 74);  
 65 4-(Hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 75);  
 8-Cloro-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 76);

- 4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 77);  
 8-Cloro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 78);  
 8-Cloro-4-(1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 79);  
 5 8-Cloro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 80);  
 (R)-1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (compuesto 81);  
 8-Cloro-4-(hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 82);  
 8-Cloro-4-(1-metilhexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 83);  
 10 1-(8-Cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,N-dimetilazetidín-3-amina (compuesto 84);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,N-dimetilazetidín-3-amina (compuesto 85);  
 Ácido(1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbámico (compuesto 86);  
 2-((8-Cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)amino)etanol (compuesto 87);  
 1-(8-Cloroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 88);  
 15 1-(8-Bromoimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 89);  
 terc-butí(1-(8-cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato (compuesto 90);  
 1-(8-Cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 91);  
 8-Cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)oxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina (compuesto 92);  
 1-(8-Cloropirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 93);  
 20 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 94);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 95);  
 8-Bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 96);  
 1-(8-Cloro-2-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 97);  
 8-Cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 98);  
 25 1-(8-Bromo-7-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 99);  
 8-Bromo-7-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 100);  
 8-Cloro-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ol, sal de HCl (compuesto 101);  
 N-(1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)-N-metilhidroxilamina (compuesto 102);  
 1-(2-Bromopirido[3,2-e]pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 103);  
 30 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina,2,2,2-trifluoroacetato (compuesto 104);  
 (S)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 105);  
 (R)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 106);  
 35 1-(8-Bromo-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 107);  
 1-(8-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 108);  
 1-(9-Bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 109);  
 1-(9-Bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 110);  
 40 N-metil-1-(8-nitropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 111);  
 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-amina (compuesto 112);  
 N-metil-1-(8-fenilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 113);  
 1-(8-(Furan-2-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 114);  
 1-(2-Bromopirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 115);  
 45 1-(2-Cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 116);  
 1-(8-Cloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 117);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido metanosulfónico (compuesto 118);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido maleico (compuesto 119);  
 50 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico (compuesto 120);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido nítrico (compuesto 121);  
 55 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido yodhídrico (compuesto 122);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido fosfórico (compuesto 123);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido 4,4'-metilén-bis(3-hidroxi-2-naftoico) (compuesto 124);  
 60 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido bromhídrico (compuesto 125);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido sulfúrico (compuesto 126);  
 65 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccínico (compuesto 127);

1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (compuesto 128);

8-Bromo-N-(1-metilpirrolidin-3-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-amina (compuesto 129);

1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido (S)-2-hidroxiopropanoico (compuesto 130);

N-(azetidín-3-ilmetil)-8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-amina, sal de ácido trifluoroacético (compuesto 131);y

4-(Azetidín-3-ilmetoxi)-8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, sal de ácido clorhídrico (compuesto 132).

Los nombres de los compuestos arriba citados están descritos conforme al método de nomenclatura proporcionado por el programa informático ChemBioDraw Ultra (versión 12.02.1076) de CambridgeSoft.

En caso de que el compuesto de fórmula 1 según la presente invención sea un racemato, éste se puede separar en sus respectivos isómeros, empleando un método de separación convencional, como por ejemplo una cromatografía general en columna empaquetada con un gel de sílice de fase normal (Isu Chemical Co., diámetro de partícula: 0,040~0,063 mm y 0,063~0,200 mm), una cromatografía general en columna empaquetada con gel de sílice aminado (Isu Chemical Co., diámetro de partícula: 0,040~0,075 mm) o una cromatografía de columna de fraccionamiento presurizada, empaquetada en fase inversa (Yamazen, W-Prep 2XY), y usando el disolvente adecuado, preferiblemente una mezcla de disolventes formada por hexano, acetato de etilo, diclorometano y metanol en fase normal y una mezcla de disolventes formada por agua y acetonitrilo en fase inversa.

El compuesto de fórmula 1 según la presente invención también puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ácidos representativos útiles para preparar dicha sal farmacéuticamente aceptable (como por ejemplo sales de adición de ácido) incluyen, sin limitarse a ellos, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptanoico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido undecilénico y similares. Asimismo se pueden incluir otras sales ácidas que son conocidas y usadas en el campo de los derivados amínicos y se pueden preparar por procesos generalmente conocidos.

El compuesto de fórmula 1 definido anteriormente conforme a la presente invención se puede preparar mediante los métodos descritos en las siguientes formas de ejecución, aunque sin limitarse a ellos.

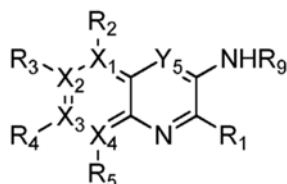
De acuerdo con la presente invención, el compuesto heterocíclico que tiene una estructura de la fórmula 1 según la presente invención, o un racemato, un isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara mediante un método que comprende las etapas de:

(a) preparar un compuesto de fórmula 3 por arilación de un compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H;

(b) preparar un compuesto de fórmula 2 por arilación del compuesto preparado de la fórmula 3; y

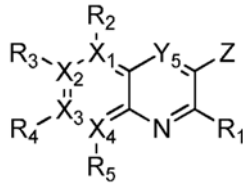
(c) ciclar el compuesto preparado de la fórmula 2 (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

[Fórmula 2]



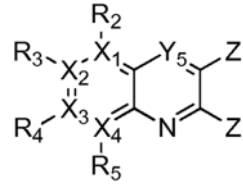


[Fórmula 3]



5

[Fórmula 4]



10

de modo que, en las fórmulas 2 a 4, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub> e Y<sub>5</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo lábil reactivo tal como halógeno (-F, -Cl, -Br).

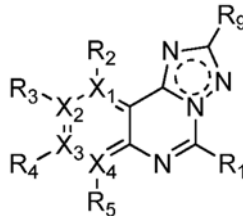
15

Según la presente invención, el compuesto heterocíclico que tiene una estructura de fórmula 5, la cual corresponde a la fórmula 1 definida anteriormente conforme a la presente invención, donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>4</sub> son N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara por un método que comprende las etapas de:

20

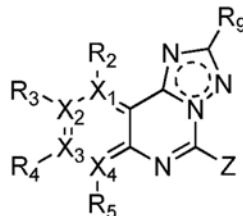
- (a) preparar un compuesto de fórmula 9 por halogenación de un compuesto de fórmula 10;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 8 por cianación del compuesto preparado de fórmula 9;
- (c) preparar un compuesto de fórmula 7 por acilación del compuesto preparado de fórmula 8;
- (d) preparar un compuesto de fórmula 6 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 7 y luego halogenarlo;
- y
- (e) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 6 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

[Fórmula 5]



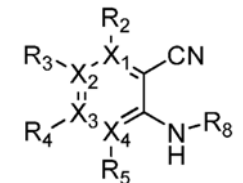
25

[Fórmula 6]



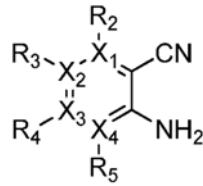
30

[Fórmula 7]



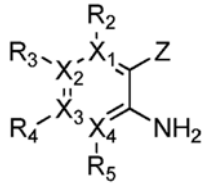
35

[Fórmula 8]

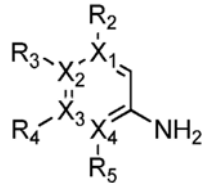


5

[Fórmula 9]



[Fórmula 10]



10

de modo que, en las fórmulas 5 a 10, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo lábil reactivo tal como halógeno (-F, -Cl, -Br), metanosulfonato, triflato y tosilato.

15

Según la presente invención, el compuesto heterocíclico que tiene una estructura de fórmula 11, la cual corresponde a la fórmula 1 definida anteriormente conforme a la presente invención, donde Y<sub>2</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> son N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara por un método que comprende las etapas de:

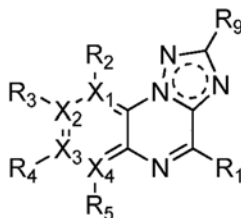
20

- (a) preparar un compuesto de fórmula 16 por arilación de un compuesto de fórmula 17;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 15 por imidación del compuesto preparado de fórmula 16;
- (c) preparar un compuesto de fórmula 14 por acilación del compuesto preparado de fórmula 15;
- (d) preparar un compuesto de fórmula 13 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 14;
- (e) preparar un compuesto de fórmula 12 por reducción del compuesto preparado de fórmula 13 y luego halogenarlo; y
- (f) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 12 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

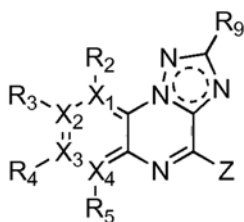
25

30

[Fórmula 11]

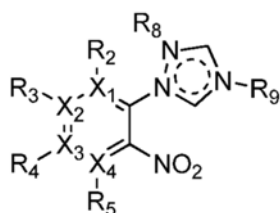


[Fórmula 12]



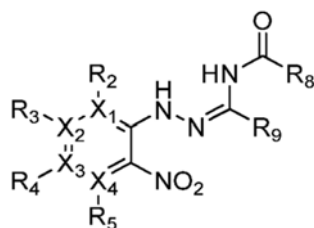
5

[Fórmula 13]



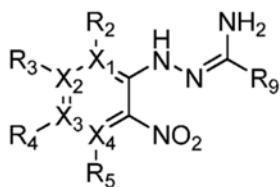
10

[Fórmula 14]



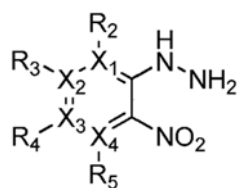
15

[Fórmula 15]

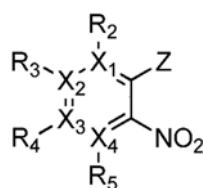


20

[Fórmula 16]



[Fórmula 17]



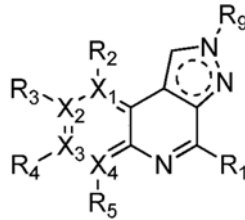
25

de modo que, en las fórmulas 11 a 17, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo lábil reactivo tal como halógeno (-F, -Cl, -Br).

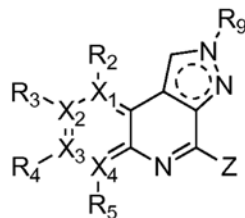
Según la presente invención, el compuesto heterocíclico que tiene una estructura de fórmula 18, la cual corresponde a la fórmula 1 definida anteriormente conforme a la presente invención, donde Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> son N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara por un método que comprende las etapas de:

- (a) preparar un compuesto de fórmula 21 mediante reacción de Friedel-Craft de un compuesto de fórmula 23 con un compuesto de fórmula 22;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 20 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 21;
- (c) preparar un compuesto de fórmula 19 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 20; y
- (d) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 19 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

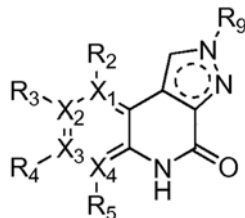
[Fórmula 18]



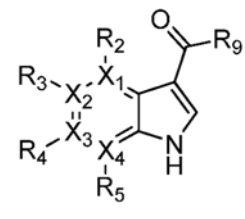
[Fórmula 19]



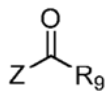
[Fórmula 20]



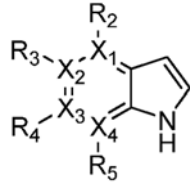
[Fórmula 21]



[Fórmula 22]



[Fórmula 23]

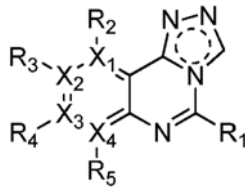


5 de modo que, en las fórmulas 18 a 23, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo lábil reactivo tal como halógeno (-F, -Cl, -Br).

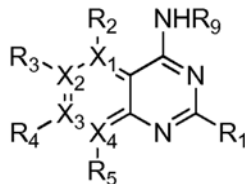
10 Según la presente invención, el compuesto heterocíclico que tiene una estructura de fórmula 24, la cual corresponde a la fórmula 1 definida anteriormente conforme a la presente invención, donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> e Y<sub>4</sub> son N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara por un método que comprende las etapas de:

- 15 (a) preparar un compuesto de fórmula 28 por ciclación de un compuesto de fórmula 29;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 27 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 28, seguida de hidroxilación;
- (c) preparar un compuesto de fórmula 26 por arilación del compuesto preparado de fórmula 27 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H seguida de halogenación;
- (d) preparar un compuesto de fórmula 25 por arilación del compuesto preparado de fórmula 26; y
- 20 (e) ciclar el compuesto preparado de fórmula 25 (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

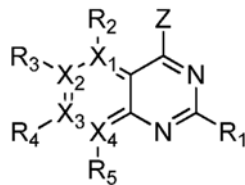
20 [Fórmula 24]



25 [Fórmula 25]

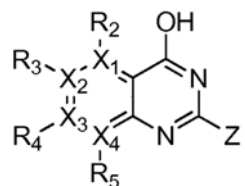


[Fórmula 26]



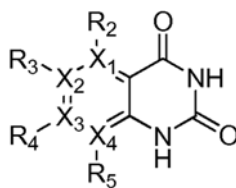
30

[Fórmula 27]



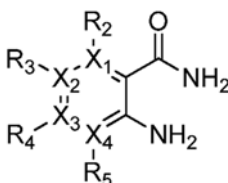
35

[Fórmula 28]



5

[Fórmula 29]



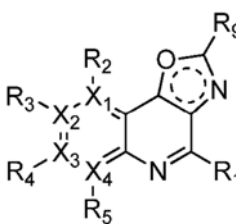
10 de modo que, en las fórmulas 24 a 29, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo lábil reactivo tal como halógeno (-F, -Cl, -Br).

15 Según la presente invención, el compuesto heterocíclico que tiene una estructura de fórmula 30, la cual corresponde a la fórmula 1 definida anteriormente conforme a la presente invención, donde Y<sub>2</sub> es N e Y<sub>4</sub> es O, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara por un método que comprende las etapas de:

- (a) preparar un compuesto de fórmula 36 por esterificación de un compuesto de fórmula 37;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 35 por arilación del compuesto preparado de fórmula 36;
- (c) preparar un compuesto de fórmula 34 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 35;
- (d) preparar un compuesto de fórmula 33 mediante la reacción de adición de enolato al compuesto preparado de fórmula 34;
- (e) preparar un compuesto de fórmula 32 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 33;
- (f) preparar un compuesto de fórmula 31 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 32; y
- (g) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 31 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

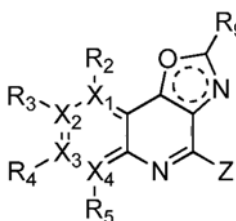
25

[Fórmula 30]

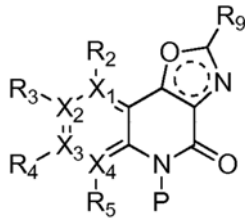


30

[Fórmula 31]

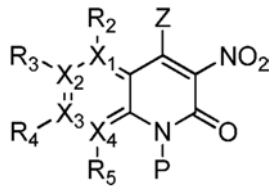


[Fórmula 32]



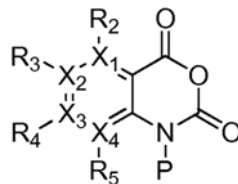
5

[Fórmula 33]

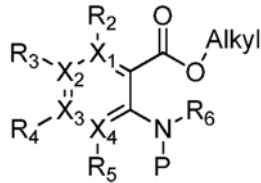


10

[Fórmula 34]

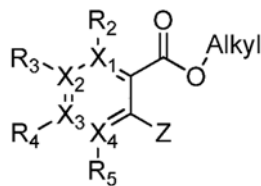


[Fórmula 35]



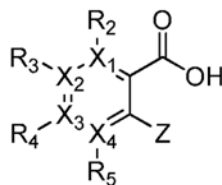
15

[Fórmula 36]



20

[Fórmula 37]



25

de modo que, en las fórmulas 30 a 37, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; P representa un grupo protector tal como *para*-metoxibencilo, 3',5'-dimetoxibencilo, tri-metoxibencilo; y Z representa un grupo lábil reactivo tal como halógeno (-F, -Cl, -Br).

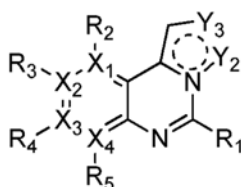
30

Según la presente invención, el compuesto heterocíclico que tiene una estructura de fórmula 38, la cual corresponde a la fórmula 1 arriba definida conforme a la presente invención, donde Y<sub>1</sub> es N y cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> es independientemente

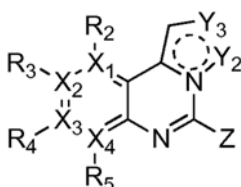
C o N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara por un método que comprende las etapas de:

- (a) preparar un compuesto de fórmula 40 mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki de un compuesto de fórmula 42 con un compuesto de fórmula 41;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 39 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 40; y
- (c) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 39 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

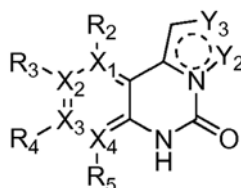
[Fórmula 38]



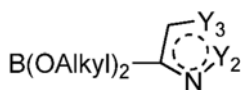
[Fórmula 39]



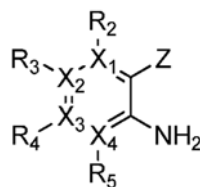
[Fórmula 40]



[Fórmula 41]



[Fórmula 42]



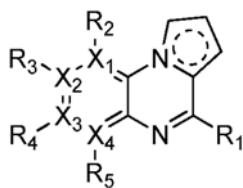
de modo que, en las fórmulas 38 a 42, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo lábil reactivo tal como halógeno (-F, -Cl, -Br).

Según la presente invención, el compuesto heterocíclico que tiene una estructura de fórmula 43, la cual corresponde a la fórmula 1 definida anteriormente conforme a la presente invención, donde Y<sub>5</sub> es N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara por un método que comprende las etapas de:

- (a) preparar un compuesto de fórmula 46 por pirrolación de un compuesto de fórmula 47;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 45 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 46;
- (c) preparar un compuesto de fórmula 44 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 45; y
- (d) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 44 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

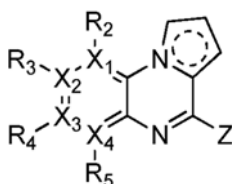


[Fórmula 43]



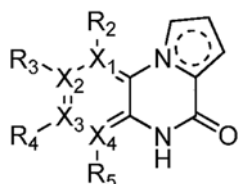
5

[Fórmula 44]

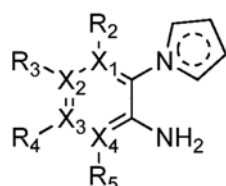


10

[Fórmula 45]

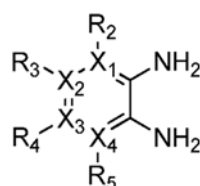


[Fórmula 46]



15

[Fórmula 47]



20

de modo que, en las fórmulas 43 a 47, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo lábil reactivo tal como halógeno (-F, -Cl, -Br).

El compuesto de fórmula 1 según la presente invención tiene una excelente actividad inhibitoria del receptor humano de histamina 4 (hH4R). Por lo tanto la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 1 según la presente invención o un racemato, isómero R o S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica según la presente invención se puede preparar mezclando una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 1 según la presente invención, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un aglutinante, un estabilizante y/o un diluyente. Además, al preparar la composición farmacéutica según la presente invención en forma de un líquido inyectable, el compuesto de la fórmula 1 conforme a la presente invención, o un racemato, un isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mezclar con un tampón, con un coadyuvante de disolución y/o con un agente isotónico farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica según la presente invención sirve para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor humano de histamina 4 (hH4R), seleccionadas del grupo formado por enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades oculares, enfermedades de la piel, enfermedades respiratorias, enfermedades del dolor y enfermedades cardíacas.

Como la composición farmacéutica según la presente invención muestra una fuerte actividad inhibitoria del receptor de humano histamina 4 (hH4R), resulta útil para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias, alergias, dolor, pólipos nasales, rinitis, sinusitis crónica, congestión nasal, prurito nasal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, eccema, prurito, piel pruriginosa, urticaria, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, inflamación ocular, sequedad ocular, disfunción cardíaca, arritmia, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor osteoartrítico, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mediada inmunológicamente (también llamada de tipo I), lupus, adherencias postoperatorias, trastornos vestibulares y cáncer.

La composición farmacéutica según la presente invención se puede preparar como una forma de administración que comprenda una o más unidades de dosificación del agente farmacéutico, usando una técnica de preparación conocida o asequible para un especialista en la materia y un excipiente farmacéutico adecuado. En un método de la presente invención la composición se puede administrar a través de una vía adecuada, por ejemplo, por ejemplo por vía oral o parenteral, percutánea, rectal, tópica u ocular, o por inhalación. La formulación farmacéutica puede estar en forma de tabletas, cápsulas, sobres, píldoras recubiertas de azúcar, polvo, gránulos, pastillas, polvo reconstituible, preparados líquidos o supositorios. Por ejemplo, la composición se puede formular en forma de inyección intravenosa, spray, y de administración tópica u oral.

Para preparar una formulación en forma de dosificación oral se puede usar cualquier vehículo farmacéutico normal. Por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en caso de formulaciones líquidas de administración oral tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; y almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en caso de formulaciones sólidas tales como polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Por su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas son las formas de dosificación más convenientes, y las tabletas y las píldoras se preparan preferiblemente como formulaciones con recubrimiento entérico.

En caso de formulaciones parenterales se emplea generalmente agua esterilizada y también se puede incluir otro(s) ingrediente(s) tal como un coadyuvante de disolución. Las formulaciones inyectables, como por ejemplo suspensiones inyectables en agua esterilizada o basadas en aceite, se pueden preparar según las técnicas conocidas, utilizando un agente dispersante, humectante o suspensor apropiado. Los disolventes útiles para tal fin incluyen agua, solución de Ringer y solución isotónica de NaCl, y los aceites inmovilizados esterilizados también se emplean normalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se pueden utilizar aceites inmovilizados no irritantes, incluyendo mono y diglicéridos, y también ácidos grasos como el ácido oleico para una formulación inyectable.

En caso de formulaciones percutáneas se puede usar como vehículo un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente en combinación con uno o más aditivos no irritantes adecuados para la piel. Dichos aditivos pueden seleccionarse entre aquellos que sirven para potenciar la administración a través de la piel y/o preparar la composición deseada. La formulación percutánea se puede administrar de diversas maneras, por ejemplo mediante un parche transdérmico, un tratamiento local puntual o una pomada.

El tiempo de administración y la dosificación de la composición farmacéutica según la presente invención se pueden determinar adecuadamente de acuerdo con la enfermedad, estado, edad, peso corporal y forma de administración del paciente. En caso de adultos, la composición farmacéutica se puede administrar en una cantidad de 0,1~2.000 mg, preferiblemente de 1~200 mg diarios, en una dosis única o en dosis múltiples, pero sin limitarse a ellas.

Como la composición farmacéutica según la presente invención muestra una fuerte actividad inhibitoria del receptor humano de histamina 4 (hH4R), sirve para tratar o prevenir las enfermedades inflamatorias, alergias, dolor, pólipos nasales, rinitis, sinusitis crónica, congestión nasal, prurito nasal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, eccema, prurito, piel pruriginosa, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, inflamación ocular, sequedad ocular, disfunción cardíaca, arritmia, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor osteoartrítico, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mediada inmunológicamente (también llamada de tipo I), lupus, adherencias postoperatorias, trastornos vestibulares y cáncer .

A o ser que se indique lo contrario, el radical alquilo y el radical alquilo de otros grupos (por ejemplo el grupo alcoxi) descritos en la presente invención pueden ser lineales o ramificados. Además el halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El compuesto de la fórmula 1 según la presente invención puede ser un racemato. El racemato se puede separar en sus isómeros respectivos mediante un método de separación usual, como por ejemplo cromatografía en columna

normal empaquetada con gel de sílice de fase normal (Merck, 0,040~0,063 mm y 0,063~0,200 mm), cromatografía en columna normal empaquetada con gel de sílice aminado (chromatorex, 100~200 mallas), o cromatografía preparativa en columna de fase inversa presurizada (Yonglin, SDV 30 plus), empleando el disolvente adecuado, preferiblemente una mezcla de disolventes formada por hexano, acetato de etilo, diclorometano y metanol en fase normal y una mezcla de disolventes formada por agua y acetonitrilo en fase inversa.

El compuesto de fórmula 1 según la presente invención también puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Dicha sal farmacéuticamente aceptable incluye sales de adición de ácido derivadas de ácidos formadores de sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico; ácidos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácidos sulfónicos tales como ácido metano-sulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalensulfónico; y sales de metales alcalinos tales como sodio, potasio, etc. Además se pueden incluir sales ácidas o alcalinas, conocidas y usadas en el estado técnico, de derivados aromáticos de amidina y derivados de lactama. Se pueden usar procesos convencionales para preparar las sales.

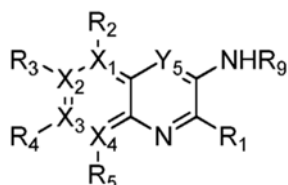
El compuesto de fórmula 1 según la presente invención se puede preparar mediante el siguiente proceso. Así, la presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula 1.

En concreto, el compuesto de fórmula 1 se puede preparar mediante cada uno de los métodos 1 hasta 8 descritos a continuación, pero sin limitarse necesariamente a ellos.

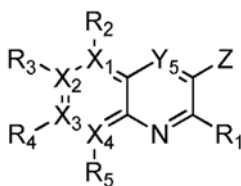
#### Método 1

Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente fórmula 2, correspondiente a la fórmula 1 anteriormente definida donde  $Y_2$  e  $Y_5$  son N, se puede preparar mediante un método que comprende las etapas de: obtener un compuesto de fórmula 3 por arilación de un compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula  $R_1$ -H y preparar un compuesto de fórmula 2 por arilación del compuesto preparado de fórmula 3 y ciclación del compuesto preparado de fórmula 2:

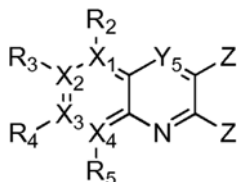
[Fórmula 2]



[Fórmula 3]



[Fórmula 4]



de modo que, en las fórmulas 2 a 4,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_9$  son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo saliente reactivo, preferiblemente un átomo de halógeno (-F, -Cl, -Br).

El método 1 se describe más detalladamente a continuación.

Los compuestos de las fórmulas 2, 3 y 4 usados como material de partida se pueden preparar mediante los métodos conocidos del estado técnico (por ejemplo, J. Med. Chem. 1990, 33, 2240-2254, J. Med. Chem. 1997, 40, 2053-2063).

La preparación de un compuesto de fórmula 3 por la arilación de un compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula  $R_1-H$  se lleva a cabo según un método convencional, en presencia de un disolvente y una base adecuados.

5 En esta etapa se pueden emplear disolventes usuales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.;  
10 disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el diclorometano.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 2 por arilación del compuesto preparado de fórmula 3 se lleva a cabo según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado.

15 En esta etapa pueden emplearse generalmente disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el etanol.

25 La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 1 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 2 se lleva a cabo según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa pueden emplearse generalmente disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el etanol.

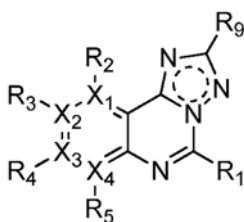
La reacción de ciclación se efectúa a 50~200°C durante 0,1 hasta 24 horas, preferiblemente a 80°C durante 1 hora, con ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo.

40 El anterior método de preparación de un compuesto de fórmula 2 se describe más detalladamente en el siguiente ejemplo.

#### Método 2

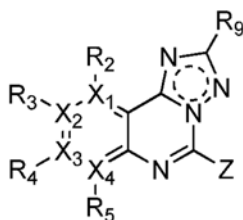
45 Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente fórmula 5, correspondiente a la fórmula 1 anteriormente definida donde  $Y_1$ ,  $Y_2$  e  $Y_4$  son N, se puede preparar mediante un método que comprende las etapas de: preparar un compuesto de fórmula 9 por halogenación de un compuesto de la siguiente fórmula 10; preparar un compuesto de fórmula 8 por cianación del compuesto preparado de fórmula 9; preparar un compuesto de fórmula 7 por acilación del compuesto preparado de fórmula 8; preparar un compuesto de fórmula 6 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 7 seguida de halogenación; y efectuar la arilación del compuesto preparado de fórmula 6 con un compuesto de fórmula  $R_1-H$ :

[Fórmula 5]



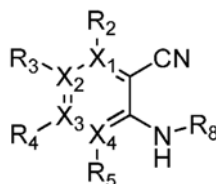
55

[Fórmula 6]



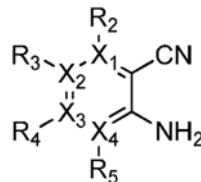
5

[Fórmula 7]

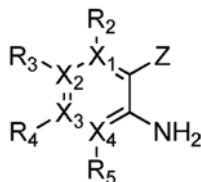


10

[Fórmula 8]

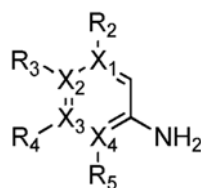


[Fórmula 9]



15

[Fórmula 10]



20

de modo que, en las fórmulas 5 a 10, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo saliente reactivo tal como un átomo de halógeno (-F, -Cl, -Br), metano-sulfonato, triflato y tosilato.

25 El método 2 se describe más detalladamente a continuación.

Los compuestos de las fórmulas 5, 6, 7, 8, 9 y 10 usados como material de partida se pueden preparar mediante los métodos conocidos del estado técnico.

30 La preparación de un compuesto de fórmula 9 por halogenación de un compuesto de fórmula 10 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado. En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados

35

en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el cloroformo.

Como ejemplos de agentes para la reacción de halogenación cabe citar bromo, tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, oxibromuro de fósforo, cloruro de fenilfosfonilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el bromo. La reacción se puede realizar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 8 por cianación del compuesto preparado de fórmula 9 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y de un agente de cianación.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es la *N*-metilpirrolidona.

Como ejemplos de agentes para la reacción de cianación cabe citar KCN, NaCN, Zn(CN)<sub>2</sub>, CuCN, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OH)CN y TMSCN. Se prefiere el Zn(CN)<sub>2</sub>. La reacción se puede realizar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 7 por acilación del compuesto preparado de fórmula 8 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es la 2-butanona.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 6 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 7, seguida de halogenación, se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el difenil éter.

Como ejemplos de agentes para la reacción de halogenación cabe mencionar tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, oxibromuro de fósforo, cloruro de fenilfosfonilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el cloruro de fosforilo. La reacción se puede realizar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 5 por arilación del compuesto preparado de fórmula 6 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y una base.

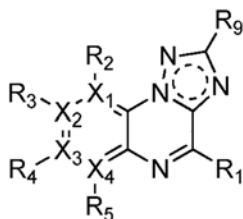
En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es la *N,N*-dimetilformamida.

El anterior método de preparación de un compuesto de fórmula 5 se describe más detalladamente en el siguiente ejemplo.

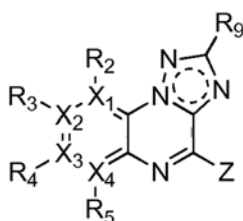
Método 3

Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente fórmula 11, correspondiente a la fórmula 1 anteriormente definida donde  $Y_2$ ,  $Y_4$  e  $Y_5$  son N, se puede preparar mediante un método que comprende las etapas de: preparar un compuesto de fórmula 16 por arilación de un compuesto de fórmula 17; preparar un compuesto de fórmula 15 por imidación del compuesto preparado de fórmula 16; preparar un compuesto de fórmula 14 por acilación del compuesto preparado de fórmula 15; preparar un compuesto de fórmula 13 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 14; preparar un compuesto de fórmula 12 por reducción del compuesto preparado de fórmula 13 seguida de halogenación; y efectuar la arilación del compuesto preparado de fórmula 12 con un compuesto de fórmula  $R_1$ -H:

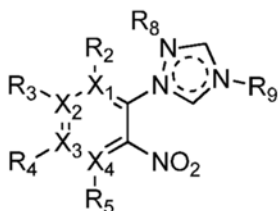
[Fórmula 11]



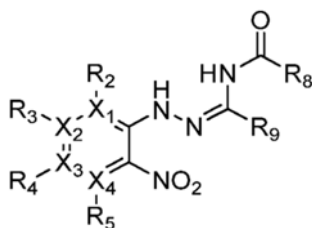
[Fórmula 12]



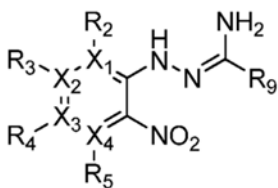
[Fórmula 13]



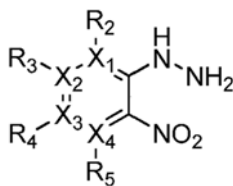
[Fórmula 14]



[Fórmula 15]

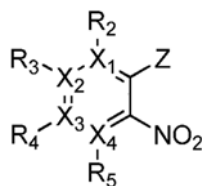


[Fórmula 16]



5

[Fórmula 17]



de modo que, en las fórmulas 11 a 17, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo saliente reactivo tal como un átomo de halógeno (-F, -Cl, -Br).

10

El método 3 se describe más detalladamente a continuación.

Los compuestos de las fórmulas 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17 usados como material de partida se pueden preparar mediante los métodos conocidos del estado técnico.

15

La preparación de un compuesto de fórmula 16 por arilación de un compuesto de fórmula 17 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado. En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el etanol.

20

25

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 15 por imidación del compuesto preparado de fórmula 16 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es la piridina.

35

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 14 por acilación del compuesto preparado de fórmula 15 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el dietil éter.

45

50

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 13 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 14 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado.



En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el tolueno.

La reacción se puede realizar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 12 por reducción del compuesto preparado de fórmula 13, seguida de halogenación, se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado, de un agente reductor y de un agente de halogenación.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el ácido acético.

Como ejemplos de agentes reductores para la reacción cabe citar el catalizador de paladio sobre carbono (5% p/p), el catalizador de paladio sobre carbono (10% p/p), níquel Raney, cinc y hierro. Se prefiere en particular el hierro. La reacción se puede realizar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

Además, como ejemplos de agentes para la reacción de halogenación cabe mencionar tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, oxibromuro de fósforo, cloruro de fenilfosfonilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el cloruro de fosforilo. La reacción se puede realizar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 11 por arilación del compuesto preparado de fórmula 12 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y de una base.

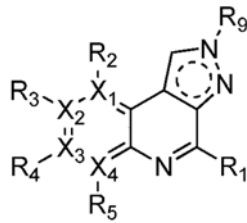
En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es la *N,N*-dimetilformamida.

El anterior método de preparación de un compuesto de fórmula 11 se describe más detalladamente en el siguiente ejemplo.

#### 50 Método 4

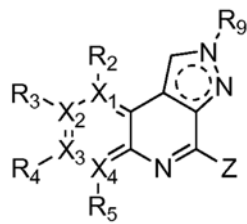
Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente fórmula 18, correspondiente a la fórmula 1 anteriormente definida donde Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> son N, se puede preparar mediante un método que comprende las etapas de: preparar un compuesto de la siguiente fórmula 21 por reacción de Friedel-Craft de un compuesto de la siguiente fórmula 23 con un compuesto de la siguiente fórmula 22; preparar un compuesto de fórmula 20 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 21; preparar un compuesto de fórmula 19 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 20; y efectuar la arilación del compuesto preparado de fórmula 19 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H:

[Fórmula 18]



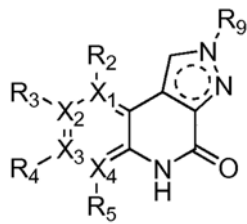
5

[Fórmula 19]

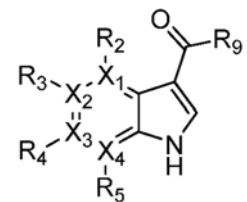


10

[Fórmula 20]

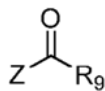


[Fórmula 21]



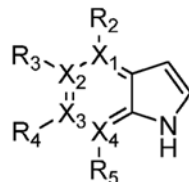
15

[Fórmula 22]



20

[Fórmula 23]



25

de modo que, en las fórmulas 18 a 23, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo saliente reactivo tal como un átomo de halógeno (-F, -Cl, -Br).

El método 4 se describe más detalladamente a continuación.

Los compuestos de las fórmulas 18, 19, 20, 21, 22 y 23 usados como material de partida se pueden preparar mediante los métodos conocidos del estado técnico.

La preparación de un compuesto de fórmula 21 por reacción de Friedel-Craft de un compuesto de fórmula 23 con un compuesto de fórmula 22 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el diclorometano.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 20 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 21 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles comprenden disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el etanol.

La reacción se puede realizar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 19 por halogenación de un compuesto de fórmula 20 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y de un agente de halogenación.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el tolueno. Esta reacción se puede llevar a cabo sin disolvente.

Como ejemplos de agentes para la reacción de halogenación cabe mencionar tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, oxibromuro de fósforo, cloruro de fenilfosfonilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el cloruro de fosforilo. La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 18 por arilación de un compuesto de fórmula 19 con un compuesto de fórmula  $R_1-H$  se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y una base.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es la *N,N*-dimetilformamida.

El anterior método de preparación de un compuesto de fórmula 18 se describe más detalladamente en el siguiente ejemplo.

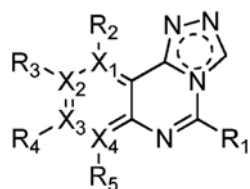
#### Método 5

Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente fórmula 24, correspondiente a la fórmula 1 anteriormente definida donde  $Y_1$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$  son N, se puede preparar mediante un método que comprende las etapas de: preparar un compuesto de la siguiente fórmula 28 por ciclación de un compuesto de la siguiente fórmula 29, preparar un compuesto de fórmula 27 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 28, seguida de hidroxilación; preparar un compuesto de

fórmula 26 por arilación del compuesto preparado de fórmula 27 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H, seguida de halogenación; preparar un compuesto de fórmula 25 por arilación del compuesto preparado de fórmula 26; y ciclar el compuesto preparado de fórmula 25:

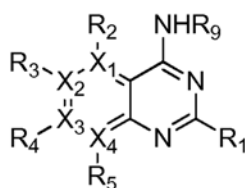
5

[Fórmula 24]



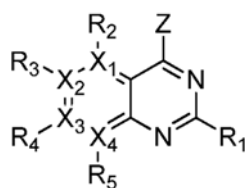
10

[Fórmula 25]



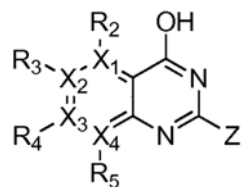
15

[Fórmula 26]



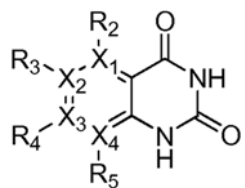
20

[Fórmula 27]



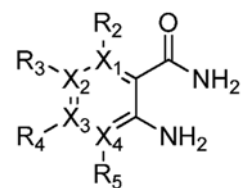
25

[Fórmula 28]



30

[Fórmula 29]



de modo que, en las fórmulas 24 a 29, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo saliente reactivo tal como halógeno (-F, -Cl, -Br).

El método 5 se describe más detalladamente a continuación.

Los compuestos de las fórmulas 24, 25, 26, 27, 28 y 29 usados como material de partida se pueden preparar mediante los métodos conocidos del estado técnico.

- 5 La preparación de un compuesto de fórmula 28 por ciclación de un compuesto de fórmula 29 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y de un agente de ciclación.  
En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el dioxano.
- 10 Como ejemplos de agentes para la reacción de ciclación cabe citar difosgeno y trifosgeno. Se prefiere el difosgeno. La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.
- 15
- 20 La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 27 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 28, seguida de hidroxilación, se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado y de un agente de hidroxilación.  
En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el *n*-butanol.
- 25 Como ejemplos de agentes para la reacción de halogenación cabe mencionar tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, oxibromuro de fósforo, cloruro de fenilfosfonilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el cloruro de fosforilo. La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.
- 30 Como ejemplos de agentes para la reacción de hidroxilación cabe citar hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico e hidróxido magnésico. Se prefiere el hidróxido sódico. La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.
- 35
- 40 La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 26 por arilación del compuesto preparado de fórmula 27 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H, seguida de halogenación, se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado y de un agente de halogenación.  
En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el etanol.
- 45 Como ejemplos de agentes para la reacción de halogenación cabe mencionar tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, oxibromuro de fósforo, cloruro de fenilfosfonilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el cloruro de fosforilo. La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.
- 50
- 55
- La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 25 por arilación del compuesto preparado de fórmula 26 se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado.  
En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metil-
- 60
- 65

pirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el etanol.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 24 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 25 se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado y de un agente de ciclación.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butilico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el etanol.

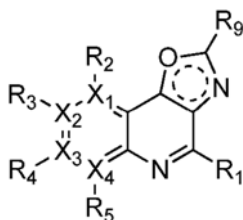
Como ejemplos preferidos de agentes para la reacción de ciclación cabe citar ortoformiato de trimetilo y ortoformiato de trietilo. La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

El anterior método de preparación de un compuesto de fórmula 24 se describe más detalladamente en el siguiente ejemplo.

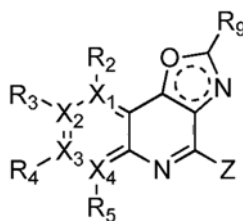
#### Método 6

Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente fórmula 30, correspondiente a la fórmula 1 anteriormente definida donde  $Y_2$  es N e  $Y_4$  es O, se puede preparar mediante un método que incluye las etapas de: preparar un compuesto de la siguiente fórmula 36 por esterificación de un compuesto de la siguiente fórmula 37, preparar un compuesto de fórmula 35 por arilación del compuesto preparado de fórmula 36; preparar un compuesto de fórmula 34 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 35; preparar un compuesto de fórmula 33 por reacción de adición de enolato al compuesto preparado de fórmula 34; preparar un compuesto de fórmula 32 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 33; preparar un compuesto de fórmula 31 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 32; y realizar la arilación del compuesto preparado de fórmula 31 con un compuesto de fórmula  $R_1-H$ :

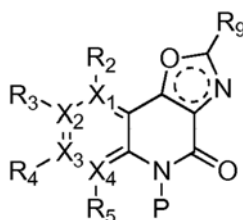
[Fórmula 30]



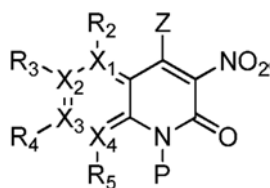
[Fórmula 31]



[Fórmula 32]

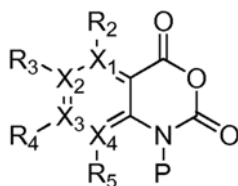


[Fórmula 33]



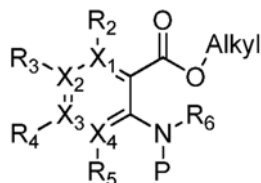
5

[Fórmula 34]

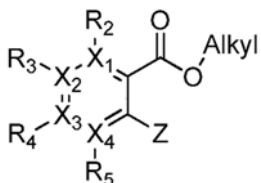


10

[Fórmula 35]

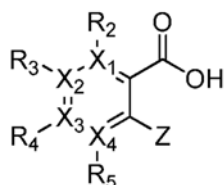


[Fórmula 36]



15

[Fórmula 37]



20

de modo que, en las fórmulas 30 a 37, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; Z representa un grupo saliente reactivo, preferiblemente un átomo de halógeno (-F, -Cl, -Br), y P representa un grupo protector, preferiblemente *para*-metoxibencilo, 3',5'-dimetoxibencilo y tri-metoxi-bencilo.

25

El método 6 se describe más detalladamente a continuación.

Los compuestos de las fórmulas 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 y 37 usados como material de partida se pueden preparar mediante los métodos conocidos del estado técnico.

30

La preparación de un compuesto de la siguiente fórmula 36 por esterificación de un compuesto de la siguiente fórmula 37 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y de un agente de esterificación.

35

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metil-

pirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. Los disolventes particularmente preferibles para la reacción son el diclorometano y el metanol.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 35 por arilación del compuesto preparado de fórmula 36 se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el etanol.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 34 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 35 se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado y de un agente de ciclación.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el dioxano.

Como ejemplos de agentes para la reacción de ciclación cabe citar difosgeno y trifosgeno. Se prefiere el difosgeno. La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 33 mediante reacción de adición de enolato al compuesto preparado de fórmula 34 se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el tetrahidrofurano.

La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 32 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 33 se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado.

En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el ácido acético.

La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 31 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 32 se realiza según un método usual, en presencia de un agente de halogenación adecuado.

Como ejemplos de agentes para la reacción de halogenación cabe citar tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, oxibromuro de fósforo, cloruro de fenilfosfonilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el cloruro de fosforilo. La reacción se puede realizar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.



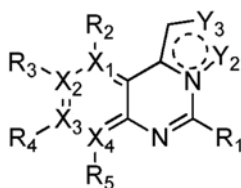
La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 30 por arilación del compuesto preparado de fórmula 31 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y una base.

- 5 En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metil-pirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es la *N,N*-dimetilformamida.
- 10
- 15 El anterior método de preparación de un compuesto de fórmula 30 se describe más detalladamente en el siguiente ejemplo.

Método 7

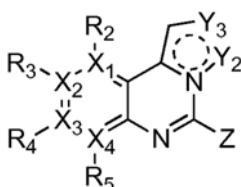
- 20 Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente fórmula 38, correspondiente a la fórmula 1 anteriormente definida donde Y<sub>1</sub> es N, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> son independientemente C o N y al menos uno entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> es N, se puede preparar mediante un método que incluye las etapas de: preparar un compuesto de la siguiente fórmula 40 por reacción de acoplamiento de Suzuki de un compuesto de la siguiente fórmula 42 con un compuesto de la siguiente fórmula 41; preparar un compuesto de fórmula 39 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 40; y realizar la arilación del compuesto preparado de fórmula 39 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H:
- 25

[Fórmula 38]



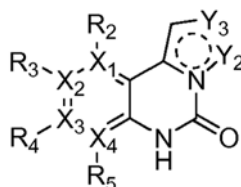
30

[Fórmula 39]



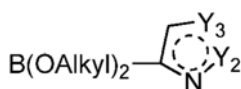
35

[Fórmula 40]

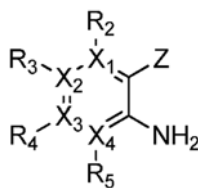


40

[Fórmula 41]



[Fórmula 42]



5 de modo que, en las fórmulas 38 a 42, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo saliente reactivo, preferiblemente un átomo de halógeno (-F, -Cl, -Br).

El método 7 se describe más detalladamente a continuación.

10 Los compuestos de las fórmulas 38, 39, 40, 41 y 42 usados como material de partida se pueden preparar mediante los métodos conocidos del estado técnico.

La preparación de un compuesto de fórmula 40 mediante reacción de acoplamiento de Suzuki de un compuesto de fórmula 42 con un compuesto de fórmula 41 se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado y de un catalizador.

15 En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. Los disolventes particularmente preferibles para la reacción son la *N,N*-dimetilformamida y el agua.

20 Como ejemplos de catalizadores para la reacción cabe citar tetrakis(trifenilfosfin)paladio (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), acetato de paladio(II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)), (dibenciliden-acetona)dipaladio(0) (Pd(dba)<sub>2</sub>) y cloruro de paladio(II) (PdCl<sub>2</sub>). La reacción se puede llevar a cabo entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

30 La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 39 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 40 se realiza según un método usual, en presencia de un agente de halogenación adecuado.

35 Como ejemplos de agentes para la reacción de halogenación cabe citar tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, oxibromuro de fósforo, cloruro de fenilfosfonilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el cloruro de fosforilo. La reacción se puede realizar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 38 por arilación del compuesto preparado de fórmula 39 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y una base.

40 En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *tert*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el diclorometano.

50 El anterior método de preparación de un compuesto de fórmula 5 se describe más detalladamente en el siguiente ejemplo.

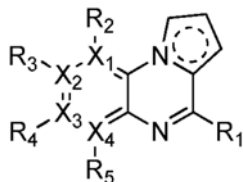
#### 55 Método 8

Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente fórmula 43, correspondiente a la fórmula 1 anteriormente definida donde Y<sub>5</sub> es N, se puede preparar mediante un método que incluye las etapas de: preparar un compuesto de la siguiente fórmula 46 por pirrolación de un compuesto de la siguiente fórmula 47; preparar un compuesto de fórmula 45 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 46; preparar un compuesto de fórmula 44 por halogenación del

compuesto preparado de fórmula 45; y realizar la arilación del compuesto preparado de fórmula 44 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H:

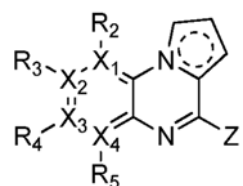
5

[Fórmula 43]



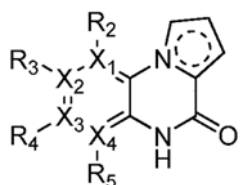
10

[Fórmula 44]



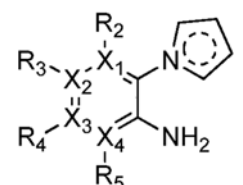
15

[Fórmula 45]



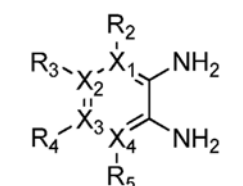
20

[Fórmula 46]



25

[Fórmula 47]



de modo que, en las fórmulas 43 a 47, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo saliente reactivo, preferiblemente un átomo de halógeno (-F, -Cl, -Br).

El método 8 se describe más detalladamente a continuación.

Los compuestos de las fórmulas 43, 44, 45, 46 y 47 usados como material de partida se pueden preparar mediante los métodos conocidos del estado técnico.

La preparación de un compuesto de fórmula 46 por pirrolación de un compuesto de fórmula 47 se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado. En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes

5 basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el ácido acético. La reacción se puede

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 45 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 46 se realiza según un método convencional, en presencia de un disolvente adecuado y de un agente de ciclación.

10 En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es el tolueno.

15 Como ejemplos de agentes para la reacción de ciclación cabe citar difosgeno y trifosgeno. Se prefiere el trifosgeno.

20 La reacción se puede efectuar entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 44 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 45 se realiza según un método usual, en presencia de un agente de halogenación adecuado.

25 Como ejemplos de agentes para la reacción de halogenación cabe citar tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, oxibromuro de fósforo, cloruro de fenilfosfonilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el cloruro de fosforilo. La reacción se puede llevar a cabo entre 50 y 200°C durante aproximadamente 0,1 hasta 24 horas, pero no está limitada a estas condiciones.

30 La siguiente etapa para preparar un compuesto de fórmula 43 por arilación del compuesto preparado de fórmula 44 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H se realiza según un método usual, en presencia de un disolvente adecuado y una base.

35 En esta etapa se pueden emplear disolventes convencionales que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 2-butanona, diglima, etc.; disolventes basados en hidrocarburos tales como benceno, piridina, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes basados en alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, etc.; disolventes basados en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; disolventes polares como acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.; y una mezcla de dichos disolventes. El disolvente particularmente preferible para la reacción es la *N,N*-dimetil-acetamida.

#### [Efectos de la presente invención]

45 Los nuevos compuestos heterocíclicos según la presente invención despliegan igual o mayor actividad inhibitoria del receptor de histamina 4, en comparación con los inhibidores usuales del receptor humano de histamina 4 (hH4R); muestran selectividad para cada uno de los subtipos de receptores de histamina y de los receptores, transportadores y canales iónicos de una membrana; y tienen mayor solubilidad, estabilidad metabólica y por tanto, como resultado del análisis farmacocinético y de la comparación con un compuesto descrito en la patente WO2010/030785, utilizando un modelo animal como la rata SD, los compuestos de la presente invención mostraron efectos superiores en el perfil farmacocinético tales como ABC<sub>inf</sub> y concentración máxima en sangre, 7-8 veces más que el compuesto comparativo. En cuanto a los síntomas, se encuentra que el prurito inducido por histamina, sustancia P y compuesto 48/80, etc. se suprime de manera efectiva, y que el compuesto heterocíclico según la presente invención tiene un efecto 3 veces superior al de un compuesto descrito en la patente WO2010/030785 para la supresión de la infiltración inducida por histamina de células inflamatorias tales como mastocitos y eosinófilos. En el modelo de dermatitis atópica inducida por oxazolona, el compuesto heterocíclico según la presente invención muestra un efecto antiinflamatorio mucho más fuerte que un compuesto descrito en la patente WO2010/030785. Sobre todo, en el modelo de dermatitis atópica de ratón NC/Nga inducida por dermatophagoides farinae se encuentra que el compuesto heterocíclico según la presente invención muestra un efecto antiinflamatorio como el Tacrolimus, que es un fármaco inmunosupresor y un compuesto que es selectivo para el receptor de serotonina.

60 Por lo tanto los nuevos compuestos heterocíclicos según la presente invención y las composiciones farmacéuticas que los comprenden pueden ser muy eficaces para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias, alergias, dolor, pólipos nasales, rinitis, sinusitis crónica, congestión nasal, prurito nasal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, eccema, prurito, piel pruriginosa, urticaria, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, inflamación ocular, sequedad ocular, disfunción cardíaca, arritmia, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo colitis, enfermedad de Crohn,

colitis ulcerosa), dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor osteoartrítico, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mediada inmunológicamente (también llamada de tipo I), lupus, adherencias postoperatorias, trastornos vestibulares y cáncer.

## 5 [Forma de la presente invención]

La presente invención se explicará con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos y experimentos. Sin embargo estos ejemplos y experimentos solo sirven para ilustrar la presente invención, la cual no está de ninguna manera limitada a ellos.

10

Las abreviaturas empleadas en los siguientes ejemplos se definen como sigue.

Abreviatura	
Abreviado	Completo
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
AlCl <sub>3</sub>	cloruro de aluminio
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
(BOC) <sub>2</sub> O	di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
BPOD	dicloruro fenilfosfónico
Br <sub>2</sub>	bromo
Salmuera	agua saturada o casi saturada de sal (usualmente cloruro sódico)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
BuOH	butanol
CaCl <sub>2</sub>	cloruro cálcico
Celite	Celite
CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
CH <sub>3</sub> CN	acetonitrilo
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	2,2,2-trifluoroetanol
CuI	yoduro de cobre
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
CsF	fluoruro de cesio
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
Deoxo-Fluor	bis(2-metoxietil)aminosulfuro trifluoruro
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMB	3',5'-dimetoxibencilo
DME	dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido totalmente deuterado
EDTA	ácido etilenediaminotetraacético
EtOH	alcohol etílico
Et <sub>2</sub> O	diethyl éter
EtOAc	acetato de etilo
Fe	hierro
HCl	ácido clorhídrico
tris-HCl	tris-hidrocloruro
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -hexano
HI	yoduro de hidrógeno
HNO <sub>3</sub>	ácido nítrico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
IPA	alcohol isopropílico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
KI	yoduro potásico
KOH	hidróxido potásico
MEK	metil etil cetona
MeI	yoduro de metilo
MeOH	alcohol metílico
MgCl <sub>2</sub>	cloruro magnésico
MgSO <sub>4</sub>	sulfato magnésico

MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub>	alcohol metílico totalmente deuterado (continuación)
-----------------------------	---

Abreviatura	
Abreviado	Completo
MsCl	cloruro de metansulfonilo
NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	persulfato sódico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato monosódico
NaOH	hidróxido sódico
NaBH <sub>4</sub>	borohidruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaN <sub>3</sub>	azida sódica
NaOEt	etóxido sódico
NEt <sub>3</sub>	triethylamina
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro amónico
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio(II)
P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub>	tri( <i>o</i> -tolil)fosfina
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetrakis(trifenilfosfin)paladio
PMB	para-metoxibencilo
POCl <sub>3</sub>	cloruro de fosforilo
OMs	metanosulfonato
OTf	triflato
OTs	tosilato
SnCl <sub>2</sub> •2H <sub>2</sub> O	cloruro estannoso dihidrato
SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño(II)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TMB	tri-metoxibencilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Xileno	xileno
Zn(CN) <sub>2</sub>	cianuro de cinc

### Ejemplo1

5

#### Síntesis de 3-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

##### (a) Síntesis de 2-cloro-3-hidrazinil-7-metilpirido[2,3-*b*]pirazina

10 Se disolvió 2,3-dicloro-7-metilpirido[2,3-*b*]pirazina (500,0 mg, 2,33 mmoles) y monohidrato de hidrazina (234,0 mg, 4,66 mmoles) en EtOH (10,0 ml), se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y después se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la solución para formar un sólido. Luego el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 2-cloro-3-hidrazinil-7-metilpirido[2,3-*b*]pirazina. LC/MS ESI (+): 210 (M+1), 212 (M+3)

15

##### (b) Síntesis de 6-cloro-3-metilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

20 La mezcla de 2-cloro-3-hidrazinil-7-metilpirido [2,3-*b*] pirazina no purificada y ortoformiato de trimetilo (5,0 ml) se agitó a 100°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla para formar un sólido. Luego el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de 6-cloro-3-metilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (340,0 mg, 66% en 2 etapas). LC/MS ESI (+): 220 (M+1), 222 (M+3)

25

##### (c) Síntesis de 3-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

Se disolvió 6-cloro-3-metilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (50,0 mg, 0,23 mmoles) en DMF (2,0 ml) y se añadió *N*-metilpiperazina (48,0 mg, 0,48 mmoles) lentamente a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:

MeOH = 100:0 hasta DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 3-metil-6-(4-metil-1-il)pirido [3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (25,0 mg, 38%).

LC/MS ESI (+): 284 (M+1), 286 (M+3)

5 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 9,83 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 4,34 (bs, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

## Ejemplo 2

### 10 Síntesis de 8-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

#### (a) Síntesis de 2-cloro-7-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

15 Se disolvió 2,3-dicloro-7-metilpirido [2,3-b]pirazina (500,0 mg, 2,30 mmoles) en DCM (8,0 ml) y se añadió lentamente N-metil piperazina (468,0 mg, 2,60 mmoles) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en agua y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0 hasta 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 2-cloro-7-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina.

20 LC/MS ESI (+): 278 (M+1), 280 (M+3)

#### (b) Síntesis de 8-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

25 Se disolvió 2-cloro-7-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina no purificada (300,0 mg, 1,08 mmoles) e hidrazina monohidrato (108,0 mg, 2,16 mmoles) en EtOH (10,0 ml), se agitó durante 12 horas a 50°C y luego se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto sólido amarillo de 2-hidrazinil-7-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido [2,3-b]pirazina. La mezcla de 2-hidrazinil-7-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina no purificada y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 100°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla para formar un sólido y el sólido formado se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (94,0 mg, 31%).

30 LC/MS ESI (+): 284 (M+1)

35 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 9,99 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 4,37 (bs, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

## Ejemplo 3

### 40 Síntesis de 4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

#### (a) Síntesis de 2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

45 Se disolvió 2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (300,0 mg, 1,50 mmoles) en DMF (5,0 ml) y se añadió lentamente N-metilpiperazina (0,3 ml, 2,97 mmoles) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían productos se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo pálido de 2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (265,0 mg, 67%).

50 LC/MS ESI (+): 264 (M+1), 266 (M+3)

#### (b) Síntesis de 4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

55 Se disolvió 2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (260,0 mg, 0,99 mmoles) y monohidrato de hidrazina (63,0 mg, 1,97 mmoles) en EtOH (10,0 ml), se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto sólido amarillo de 2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina. La mezcla de 2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina sin purificar y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron para obtener un compuesto sólido de color amarillo pálido de 4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (186,0 mg, 70%).

60 LC/MS ESI (+): 270 (M+1)

65

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 10,04 (s, 1H), 8,61-8,54 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 4,60-4,21 (m, 4H), 2,55-2,44 (m, 4H), 2,25 (s, 3H)

#### Ejemplo 4

5

#### Síntesis de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

##### (a) Síntesis de 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina

10 Se añadió 5-cloropiridin-2,3-diamina (10.000,0 mg, 69,65 mmoles) a oxalato de dietilo (30,0 ml) y la mezcla reactiva se agitó a 100°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla para formar un sólido. Después el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón brillante de 7-cloropirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol. La mezcla de 7-cloropirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol no purificado y POCl<sub>3</sub> (30,0 ml) se agitó a 130°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en  
15 agua helada. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (13.700,0 mg, 84% en 2 etapas).  
LC/MS ESI (+): 234 (M+1), 236 (M+3)  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 9,23 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,86 (d, 1H, J = 2,6 Hz)

##### 20 (b) Síntesis de 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (428,0 mg, 1,83 mmoles) y TEA (2,5 ml, 18,30 mmoles) en DCM (10,0 ml) y se añadió lentamente N-metil piperazina (0,2 ml, 2,01 mmoles) diluido en DCM (5,0 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (290,0 mg, 53%).  
LC/MS ESI (+): 298 (M+1), 300 (M+3)

30

##### (c) Síntesis de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (290,0 mg, 0,97 mmoles) e hidrazina monohidrato (98,0 mg, 1,96 mmoles) en EtOH (10,0 ml), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se vertió en una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina. La mezcla de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina no purificada y ortoformiato de trimetilo (5,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido [2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (215,0 mg, 73% en 2 etapas).  
LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)  
45 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 10,01 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,40 (bs, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,24 (s, 3H)

#### Ejemplo 5

#### 50 Síntesis de 3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

##### (a) Síntesis de 2,7-dicloro-3-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (150,0 mg, 0,64 mmoles), TEA (129,0 mg, 1,28 mmoles), monohidrato de hidrazina (35,0 mg, 0,74 mmoles) en EtOH (5,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la solución para formar un sólido. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 2,7-dicloro-3-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina.  
LC/MS ESI (+): 230 (M+1), 232 (M+3)

##### 60 (b) Síntesis de 3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La mezcla de 2,7-dicloro-3-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina no purificada y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró para obtener un compuesto sólido amarillo de 3,6-dicloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina. Se disolvió 3,6-dicloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sin purificar en DMF (2,0 ml) y luego se añadió lentamente a la solución N-metil piperazina (0,1 ml, 0,90 mmoles) diluida en DMF (1,0 ml) a 0°C. La mezcla reactiva

65



se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (24,0 mg, 12% en 3 etapas).

LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,46 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,4Hz), 4,54 (bs, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,37 (s, 3H)

## 10 Ejemplo 6

### Síntesis de 6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (300,0 mg, 1,50 mmoles) e hidrazina monohidrato (48,1 mg, 1,50 mmoles) en EtOH (7,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se destilaron a presión reducida. La mezcla reactiva se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se evaporó a presión reducida para obtener 2-cloro-3-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina. La mezcla de 2-cloro-3-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina no purificada y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener 6-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina. Se disolvió 6-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sin purificar en DMF (5,0 ml), y luego se añadió lentamente N-metil piperazina (0,3 ml, 2,97 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo pálido de 6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (70,0 mg, 17% en 3 etapas).

LC/MS ESI (+): 270 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,51 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 4,6 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 8,0 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 4,6 Hz, J = 8,0 Hz), 4,70-4,34 (m, 4H), 2,58-2,56 (m, 4H), 2,38 (s, 3H)

## Ejemplo 7

### Síntesis de 8-cloro-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

#### (a) Síntesis de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (800,0 mg, 3,41 mmoles) y TEA (2,4 ml, 17,05 mmoles) en DCM (20,0 ml) y se añadió lentamente a la solución piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (667,0 mg, 3,58 mmoles) diluido en DCM (10,0 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (50,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 90:10 hasta 80:20) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (892,0 mg, 68%).

LC/MS ESI (+): 384 (M+1), 389 (M+3)

#### (b) Síntesis de 4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (892,0 mg, 2,32 mmoles) e hidrazina monohidrato (244,0 mg, 4,87 mmoles) en EtOH (50,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (50,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido amarillo de 4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

LC/MS ESI (+): 380 (M+1), 382 (M+3)

#### (c) Síntesis de 4-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

La mezcla de 4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo purificado y 20 ml de ortoformiato de trimetilo (20,0 ml) se agitó a 70°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener el compuesto sólido de color marfil de 4-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (814,0 mg, 90%).

LC/MS ESI (+): 390 (M+1), 392 (M+3)

(d) Síntesis de 8-cloro-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 4-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (814,0 mg, 2,09 mmoles) en DCM (20,0 ml) y se añadió lentamente TFA (5,0 ml) a 0° C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y luego se extrajo con DCM (50,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 90:10 hasta 80:20) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (503,0 mg, 83%).

LC/MS ESI (+): 290 (M+1), 292 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 10,00 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,40 (bs, 4H), 2,88 (m, 4H)

**Ejemplo 8****Síntesis de 1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina**(a) Síntesis de (1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (200,0 mg, 0,85 mmoles) y TEA (1,2 ml, 8,50 mmoles) en DCM (10,0 ml) y se añadió lentamente a la solución azetidín-3-il-carbamato de *terc*-butilo (162,0 mg, 0,94 mmoles) diluido en DCM (5,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0 hasta 99:1) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marrón de (1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (224,0 mg, 71%).

LC/MS ESI (+): 370 (M+1), 372 (M+3)

(b) Síntesis de (1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió (1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (224,0 mg, 0,61 mmoles) e hidrazina monohidrato (76,0 mg, 1,53 mmoles) en EtOH (10,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la solución para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (100,0 mg, 41%).

LC/MS ESI (+): 366 (M+1), 368 (M+3)

(c) Síntesis de (1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo

La mezcla de (1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,27 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (5,0 ml) se agitó a 70°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de (1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (70,0 mg, 68%).

LC/MS ESI (+): 376 (M+1), 378 (M+3)

(d) Síntesis de 1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina

Se disolvió (1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (700 mg, 0,19 mmoles) en DCM (5,0 ml) y se añadió lentamente TFA (2,0 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 90:10 hasta 50:50) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener compuesto sólido de color marfil de 1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (6,3 mg, 12%).

LC/MS ESI (+): 276 (M+1), 278 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 9,95 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,93 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,93 (m, 2H)

**Ejemplo 9****Síntesis de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidín-3-amina**

Se disolvió (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina (20,0 mg, 0,07 mmoles) y formiato de sodio (20,0 mg, 0,29 mmoles) en ácido fórmico/formamida (1,0 ml/1,0 ml), se agitó a 100°C durante una hora y luego se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7), y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 90:10 hasta 80:20) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido de color marfil de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina (13,0 mg, 59%).  
 LC/MS ESI (+): 318 (M+1), 320 (M+3)  
 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,15 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,90 (m, 1H), 4,40-3,60 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 1H)

### Ejemplo 10

#### Síntesis de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidin-3-amina

##### (a) Síntesis de (R)-1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,43 mmoles) y TEA (0,6 ml, 4,30 mmoles) en DCM (10,0 ml), se añadió lentamente a la solución (R)-pirrolidin-3-il-carbamato de *terc*-butilo (94,0 mg, 0,47 mmoles) diluido en DCM (5,0 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de (R)-1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (169,0 mg, 99%).  
 LC/MS ESI (+): 398 (M+1), 400 (M+3)

##### (b) Síntesis de (R)-1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió (R)-1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)-carbamato de *terc*-butilo (169,0 mg, 0,42 mmoles) e hidrazina monohidrato (53,0 mg, 1,05 mmoles) en EtOH (5,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (R)-1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo.  
 LC/MS ESI (+): 394 (M+1), 396 (M+3)

##### (c) Síntesis de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

La mezcla de (R)-1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo sin purificar y ortoformiato de trimetilo (5,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo.  
 LC/MS ESI (+): 404 (M+1), 406 (M+3)

##### (d) Síntesis de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidin-3-amina

Se disolvió (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo no purificado en DCM (3,0 ml) y se le añadió lentamente TFA (1,0 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 90:10 hasta 50:50) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (58,6 mg, 45% en 3 etapas).  
 LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)  
 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,97 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,50-4,20 (m, 2H), 3,90-3,40 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20-1,80 (m, 2H)

### Ejemplo 11

#### Síntesis de (R)-1-(3-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilpirrolidin-3-amina

El compuesto sólido de color marfil de (R)-1-(3-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (18,0 mg, 14%) se preparó tal como se describe en el ejemplo 10.  
 LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)

RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 9,84 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,50-4,20 (m, 2H), 3,90-3,50 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20-1,80 (m, 2H)

### Ejemplo 12

5

#### Síntesis de 8-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

##### (a) Síntesis de 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina

10 Se añadió 5-bromopiridin-2,3-diamina (5.000,0 mg, 2,66 mmoles) a oxalato de dietilo (20,0 ml) y la mezcla se agitó a 120°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró luego y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón claro de 7-bromopirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol. La mezcla de 7-bromopirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol no purificado y POCl<sub>3</sub> (20,0 ml) se agitó a 130°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada para formar un sólido. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido marrón de 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (6.500,0 mg, 72% en 2 etapas).  
 15 LC/MS ESI (+): 278 (M+1), 280 (M+3)  
 RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 9,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz)

##### 20 (b) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (1.000,0 mg, 3,59 mmoles) y TEA (5,0 ml, 35,90 mmoles) en DCM (20,0 ml), y a la disolución a -10°C se le añadió lentamente *N*-metil piperazina (0,2 ml, 2,01 mmoles) diluida en DCM (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó durante 12 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-bromo-2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (1.000,0 mg, 81%).  
 25 LC/MS ESI (+): 342 (M+1), 344 (M+3)

30

##### (c) Síntesis de 8-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 7-bromo-2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (413,0 mg, 0,12 mmoles) y monohidrato de hidrazina (150,0 mg, 0,30 mmoles) en EtOH (10,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la solución para formar un sólido. Después el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido amarillo de 7-bromo-2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina. La mezcla de 7-bromo-2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina no purificada y ortoformiato de trimetilo (10,0 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. Después el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0 hasta 95:5) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (368,0 mg, 29% en 3 etapas).  
 35 LC/MS ESI (+): 348 (M+1), 350 (M+3)  
 RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 10,01 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,40 (bs, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,24 (s, 3H)

45

### Ejemplo 13

#### Síntesis de 4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo

50

Se disolvió 8-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (50,0 mg, 0,14 mmoles), Zn(CN)<sub>2</sub> (17,0 mg, 0,14 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33,0 mg, 0,01 mmoles) en DMF (1,0 ml) y se dejó reaccionar en un horno microondas a 60 W y 90°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió luego en agua y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0 hasta 95:5) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo (6,0 mg, 13%).  
 55 LC/MS ESI (+): 295 (M+1)  
 RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 10,01 (s, 1H), 9,13 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,93 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,88 (bs, 2H), 4,14 (bs, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)

60

### Ejemplo 14

#### 65 Síntesis de 8-cloro-1-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

(a) Síntesis de 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (200,0 mg, 0,85 mmoles) y TEA (1.180,0 µl, 8,53 mmoles) en DCM (8,5 ml) y se añadió lentamente *N*-metil piperazina (220,0 µl, 0,94 mmoles) diluido en DCM (0,5 ml) a la solución a -20°C. La mezcla reactiva se agitó a -20°C durante 12 horas, y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (110,0 mg, 43%).

LC/MS ESI (+): 298 (M+1), 300 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,94 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 3,61 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,25 (s, 3H)

(b) Síntesis de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,36 mmoles) e hidrazina monohidrato (46,0 µl, 0,84 mmoles) en EtOH (3,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto amarillo sólido de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (50,0 mg, 57%).

LC/MS ESI (+): 294 (M+1), 296 (M+3)

(c) Síntesis de 8-cloro-1-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La mezcla de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina no purificada (50,0 mg, 0,17 mmoles) y ortoacetato de trimetilo (1,0 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5) sobre sílice aminada. Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron para obtener el compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-1-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (30,0 mg, 56%).

LC/MS ESI (+): 318 (M+1), 320 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,36 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,25 (s, 3H)

**Ejemplo 15****Síntesis de 8-cloro-1-metil-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**(a) Síntesis de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (200,0 mg, 0,85 mmoles) y TEA (1,2 ml, 8,53 mmoles) en DCM (8,5 ml) y se añadió lentamente piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (174,7 mg, 0,94 mmoles) diluido en DCM (0,5 ml) a la solución a -20°C. La mezcla reactiva se agitó a -20°C durante 12 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (110,0 mg, 64%).

LC/MS ESI (+): 384 (M+1), 386 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,96 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,61 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H)

(b) Síntesis de 4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (110,0 mg, 0,29 mmoles) e hidrazina monohidrato (35,0 µl, 0,72 mmoles) en EtOH (2,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto sólido amarillo de 4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (55,0 mg, 51%).

LC/MS ESI (+): 380 (M+1), 382 (M+3)

(c) Síntesis de 4-(8-cloro-1-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

La mezcla de 4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo no purificado (55,0 mg, 0,15 mmoles) y ortoacetato de trimetilo (0,7 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O y Hex (30,0 ml) para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener 4-(8-cloro-1-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,0 mg, 60%).

(d) Síntesis de 8-cloro-1-metil-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 4-(8-cloro-1-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo sin purificar (35,0 mg, 0,09 mmoles) en DCM (2,0 ml) y se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla reactiva se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 80:20) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-cloro-1-metil-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (9,0 mg, 35%).

LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,55 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,87 (m, 4H)

**Ejemplo 16****Síntesis de 8-bromo-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**(a) Síntesis de 4-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (1.000,0 mg, 2,33 mmoles) y TEA (3,3 ml, 23,30 mmoles) en DCM (20,0 ml) y se añadió lentamente a la solución a 0°C piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (478,0 mg, 2,56 mmoles) diluido en DCM (10,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 4-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

LC/MS ESI (+): 428 (M+1), 430 (M+3)

(b) Síntesis de 4-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 4-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo sin purificar y tetrahidrato de hidrazina (292,0 mg, 5,83 mmoles) en EtOH (50,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la solución para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 4-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

LC/MS ESI (+): 424 (M+1), 426 (M+3)

(c) Síntesis de 4-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

La mezcla de 4-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo no purificado y ortoformiato de trimetilo (10,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida para dar un compuesto sólido amarillo de 4-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

LC/MS ESI (+): 434 (M+1), 436 (M+3)

(d) Síntesis de 8-bromo-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 4-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo sin purificar en DCM (8,0 ml) y se añadió lentamente TFA (2,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-bromo-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (270,0 mg, 35% en 3 etapas).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,01 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,36 (bs, 4H), 2,89 (m, 4H)

**Ejemplo 17****Síntesis de 7,8-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**(a) Síntesis de 5,6-dicloropiridin-2,3-diamina

Se añadió 5-cloro-3-nitropiridin-2-amina (2.000,0 mg, 11,52 mmoles) y SnCl<sub>2</sub> (8.740,0 mg, 46,09 mmoles) a HCl conc. (20,0 ml) y luego se agitó a 80-100°C durante 0,5 horas. La mezcla reactiva se neutralizó con solución acuosa saturada de NaOH 1 N (pH = 7) y luego se extrajo con EtOAc (200,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 90:10) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 5,6-dicloropiridin-2,3-diamina (1.000,0 mg, 49%).  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 6,80 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,11 (s, 2H)

(b) Síntesis de 2,3,6,7-tetracloropirido[2,3-*b*]pirazina

Se añadió 5,6-dicloropiridin-2,3-diamina (1000,0 mg, 5,62 mmoles) a oxalato de dietilo (20,0 ml) y la mezcla se agitó a 120°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 6,7-dicloropirido[2,3-*b*]pirazin-2,3(1H, 4H)-diona. La mezcla de 6,7-dicloropirido[2,3-*b*]pirazin-2,3(1H, 4H)-diona no purificada y POCl<sub>3</sub> (20,0 ml) se agitó a 130°C durante 48 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marrón de 2,3,6,7-tetracloropirido[2,3-*b*]pirazina (1.200,0 mg, 72% en 2 etapas).  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,09 (s, 1H)

(c) Síntesis de 2,6,7-tricloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina

Se disolvió 2,3,6,7-tetracloropirido[2,3-*b*]pirazina (190,0 mg, 0,71 mmoles) y TEA (1,0 ml, 7,10 mmoles) en DCM (8,0 ml), se añadió lentamente a la solución a -20°C *N*-metilpiperazina (85,0 mg, 0,85 mmoles) diluida en DCM (2,0 ml) y se agitó durante 12 horas. La mezcla reactiva se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida para dar un compuesto sólido amarillo de 2,6,7-tricloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina.  
LC/MS ESI (+): 332 (M+1), 334 (M+3)

(d) Síntesis de 7,8-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

Se disolvió 2,6,7-tricloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina sin purificar e hidrazina monohidrato (89,0 mg, 1,78 mmoles) en EtOH (10,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 6,7-dicloro-2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina. La mezcla de 6,7-dicloro-2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina y ortoformiato de trimetilo (5,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida. El residuo fue cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 7,8-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (107,0 mg, 45% en 3 etapas).  
LC/MS ESI (+): 338 (M+1), 340 (M+3)  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,99 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 4,80-3,80 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,24 (s, 3H)

**Ejemplo 18**

**Síntesis de 1-(8-cloropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de (1-(2,7-dicloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-*b*]pirazina (100,0 mg, 0,43 mmoles) en DCM (4,2 ml), se añadió azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (88,0 mg, 0,47 mmoles) y TEA (0,2 ml, 1,28 mmoles) a la solución a 0°C, y luego se agitó durante una hora. El disolvente se eliminó de la mezcla reactiva a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(2,7-dicloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (118,0 mg, 72%).  
LC/MS ESI (+): 384 (M+1), 386 (M+3)  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,83 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,86 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,41 (s, 9H)

(b) Síntesis de (1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió (1-(2,7-dicloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (116,0 mg, 0,30 mmoles) en EtOH (4,2 ml) y a continuación se añadió hidrazina monohidrato (24,0 µl, 0,76 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (114,0 mg, 100%).  
LC/MS ESI (+): 380 (M+1), 382 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 7,77 (bs, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,05 (m, 3H), 4,65 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

5 (c) Síntesis de (1-(8-cloropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió (1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (119,0 mg, 0,31 mmoles) en ortoformiato de trimetilo (1,5 ml) y luego se agitó a 75°C durante una hora. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y luego se secó a presión reducida para dar un compuesto sólido amarillo de (1-(8-cloropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (120,0 mg, 98%).

10 LC/MS ESI (+): 390 (M+1), 392 (M+3)

(d) Síntesis de 1-(8-cloropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

15 Se disolvió (1-(8-cloropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (120,0 mg, 0,31 mmoles) en DCM (0,6 ml) y luego se añadió TFA (0,4 ml) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después se eliminó el disolvente de la mezcla reactiva a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:60) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(8-cloropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 57%).

20 LC/MS ESI (+): 290 (M+1), 292 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,95 (s, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,89 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)

25 **Ejemplo 19**

**Síntesis de (S)-8-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4.3-*a*]pirazina**

(a) Síntesis de (S)-4-(2,7-dicloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-*b*]pirazina (200,0 mg, 0,85 mmoles) y TEA (1.180,0 µl, 8,53 mmoles) en DCM (8,5 ml) y se añadió lentamente (S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (187,8 mg, 0,94 mmoles) diluido en DCM (0,5 ml) a -20°C. La mezcla reactiva se agitó a -20°C durante 12 horas, y se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 30:70) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido amarillo de (S)-4-(2,7-dicloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (233,0 mg, 67%).

35 LC/MS ESI (+): 398 (M+1), 400 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,96 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,30 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,24 (d, 3H, J = 6,6 Hz)

40 (b) Síntesis de (S)-4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 Se disolvió (S)-4-(2,7-dicloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230,0 mg, 0,58 mmoles) e hidrazina monohidrato (70,0 µl, 1,44 mmoles) en EtOH (2,0 ml). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 12 horas a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (S)-4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220,0 mg, 97%).

LC/MS ESI (+): 394 (M+1), 396 (M+3)

50 (c) Síntesis de (S)-4-(8-cloropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

La mezcla de (S)-4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo sin purificar (150,0 mg, 0,38 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para dar (S)-4-(8-cloropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150,0 mg, 81%).

(d) Síntesis de (S)-8-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4.3-*a*]pirazina

60 Se disolvió (S)-4-(8-cloropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo no purificado (150,0 mg, 0,37 mmoles) en DCM (1,0 ml). Se añadió lentamente TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla reactiva se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (S)-8-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4.3-*a*]pirazina (70,0 mg, 63%).

65 LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)



RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ : 9,15 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,24 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,02 (m, 5H), 1,21 (d, 3H, J = 6 Hz)

### Ejemplo 20

#### Síntesis de (S)-8-cloro-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió (S)-8-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (50,0 mg, 0,16 mmoles) obtenida en (d) del ejemplo 19 y formaldehído al 37% (73,5  $\mu\text{l}$ , 0,99 mmoles) en MeOH (0,5 ml). Se añadió lentamente  $\text{NaBH}_4$  (37,0 mg, 0,99 mmoles) a la solución y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se vertió salmuera en la mezcla reactiva y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5) sobre sílice para obtener un compuesto sólido amarillo de (S)-8-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (70,0 mg, 48%).

LC/MS ESI (+): 318 (M+1), 320 (M+3)

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ : 9,15 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,06 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,37 (m, 5H), 1,22 (d, 3H, J = 6,3 Hz)

### Ejemplo 21

#### Síntesis de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonitrilo

Se disolvió 7,8-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (10,0 mg, 0,03 mmoles),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (4,0 mg, 0,03 mmoles) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3,0 mg, 0,003 mmoles) en DMF (1,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar en un horno microondas a 60 W y 100°C durante una hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonitrilo (2,0 mg, 20%).

LC/MS ESI (+): 329 (M+1), 331 (M+3)

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$ : 10,04 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,25 (s, 3H)

### Ejemplo 22

#### Síntesis de 8-cloro-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

##### (a) Síntesis de 3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 2,6-dimetilpiperazina (200,0 mg, 1,75 mmoles) y TEA (0,6 ml, 4,37 mmoles) en DCM (6,0 ml) y se le añadió lentamente  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (458,7 mg, 2,10 mmoles) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto líquido amarillo de 3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (210,0 mg, 56%).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ : 3,95 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,07 (d, 6H, J = 6,3 Hz)

##### (b) Síntesis de 3,4,5-trimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,93 mmoles) y formaldehído al 37% (440,0  $\mu\text{l}$ , 5,56 mmoles) en MeOH (5,0 ml) y se añadió lentamente  $\text{NaBH}_4$  (172,6 mg, 5,56 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se vertió salmuera en la mezcla reactiva y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5) sobre sílice para obtener un compuesto líquido amarillo de 3,4,5-trimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (57,0 mg, 27%).

##### (c) Síntesis de 1,2,6-trimetilpiperazina

Se disolvió 3,4,5-trimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (57,0 mg, 0,25 mmoles) en DCM (1,0 ml) y se añadió lentamente TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto líquido amarillo de 1,2,6-trimetilpiperazina (32,0 mg, 100%).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ : 2,88 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,07 (d, 6H, J = 6 Hz)

##### (d) Síntesis de 2,7-dicloro-3-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (58,4 mg, 0,25 mmoles) y TEA (347,0 µl, 2,49 mmoles) en DCM (1,0 ml) y se añadió lentamente 1,2,6-trimetilpiperazina (32,0 mg, 0,25 mmoles) en DCM (0,5 ml) a la solución a -20°C. La mezcla reactiva se agitó a -20°C durante 12 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 2,7-dicloro-3-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (23,0 mg, 28%).

LC/MS ESI (+): 326 (M+1), 328 (M+3)

(e) Síntesis de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,7-dicloro-3-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (23,0 mg, 0,07 mmoles) y monohidrato de hidrazina (8,0 µl, 0,18 mmoles) en EtOH (0,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (23,0 mg, 100%)

LC/MS ESI (+): 322 (M+1), 324 (M+3)

(f) Síntesis de 8-cloro-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La mezcla de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina sin purificar (23,0 mg, 0,07 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener 8-cloro-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (5,0 mg, 21%).

LC/MS ESI (+): 332 (M+1), 334 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,15 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,17 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,34 (s, 3H) 1,26 (s, 6H)

**Ejemplo 23**

**Síntesis de 8-cloro-7-etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

Se disolvió 7,8-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (20,0 mg, 0,06 mmoles) y NaOEt (5,0 mg, 0,07 mmoles) en EtOH (1,0 ml) y se dejó reaccionar en un horno microondas a 60 W y 90°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98: 2) sobre sílice de amina. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-7-etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3,0 mg, 14%).

LC/MS ESI (+): 348 (M+1), 350 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,91 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 4,44 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,40 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz)

**Ejemplo 24**

**Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (200,0 mg, 0,72 mmoles) y TEA (1,0 ml, 7,20 mmoles) en DCM (8,0 ml) y se añadió lentamente azetidín-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (147,0 mg, 0,79 mmoles) diluido en DCM (2,0 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido marrón de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo.

LC/MS ESI (+): 428 (M+1), 430 (M+3)

(b) Síntesis de (1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo no purificado (224,0 mg, 0,61 mmoles) e hidrazina monohidrato (72,0 mg, 3,78 mmoles) en EtOH (10,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo.

LC/MS ESI (+): 424 (M+1), 426 (M+3)

(c) Síntesis de (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

La mezcla de (1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo no purificado y ortoformiato de trimetilo (10,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (137,0 mg, 45% en 3 etapas).

LC/MS ESI (+): 434 (M+1), 436 (M+3)

(d) Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

Se disolvió (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (87,0 mg, 0,20 mmoles) en DCM (4,0 ml) y se le añadió TFA (1,0 ml) lentamente a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (16,0 mg, 23%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 9,95 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,89 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)

**Ejemplo 25**

**Síntesis de 4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo**

Se disolvió (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (50,0 mg, 0,12 mmoles), Zn(CN)<sub>2</sub> (14,0 mg, 0,12 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13,0 mg, 0,01 mmoles) en DMF (1,0 ml), y se dejó reaccionar en horno microondas a 60 W y 90°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se purificó después por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de (1-(8-cianopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo. Se disolvió (1-(8-cianopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo en DCM (4,0 ml) y se añadió TFA (1,0 ml) lentamente a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo (10,0 mg, 22%).

LC/MS ESI (+): 281 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 9,93 (s, 1H), 9,06 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,88 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 4,95 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,30 (s, 3H)

**Ejemplo 26**

**Síntesis de 4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo**

Se disolvió 8-bromo-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (50,0 mg, 0,15 mmoles), Zn(CN)<sub>2</sub> (18,0 mg, 0,15 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,0 mg, 0,02 mmoles) en DMF (1,0 ml) y se dejó reaccionar en un horno microondas a 60W y 90°C durante una hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo (4,4 mg, 10%).

LC/MS ESI (+): 281 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 9,98 (s, 1H), 9,09 (d, 1H, J = 2,0Hz), 8,90 (d, 1H, J = 2,1Hz), 4,80 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 2,90 (m, 4H)

**Ejemplo 27**

**Síntesis de 1-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de metil(1-(2,6,7-tricloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió 2,3,6,7-tetracloropirido[2,3-b]pirazina (200,0 mg, 0,74 mmoles) y TEA (1,0 ml, 7,40 mmoles) en DCM (8,0 ml) y se añadió lentamente azetidín-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (162,0 mg, 0,94 mmoles) diluido en DCM (2,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en una solución acuosa

saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido marrón de metil(1-(2,6,7-tricloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo.

5 LC/MS ESI (+): 418 (M+1), 420 (M+3)

(b) Síntesis de (1-(6,7-dicloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

10 Se disolvió metil(1-(2,6,7-tricloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo sin purificar e hidrazina monohidrato (37,0 mg, 1,85 mmoles) en EtOH (10,0 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la solución para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(6,7-dicloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

15 LC/MS ESI (+): 414 (M+1), 416 (M+3)

(c) Síntesis de (1-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

20 La mezcla de (1-(6,7-dicloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo sin purificar y ortoformiato de trimetilo (20,0 ml) se agitó a 70°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente Et<sub>2</sub>O a la misma, y el sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de (1-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (173,0 mg, 55% en 3 etapas).

25 LC/MS ESI (+): 424 (M+1), 426 (M+3)

(d) Síntesis de 1-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

30 Se disolvió (1-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (123,0 mg, 0,29 mmoles) en DCM (4,0 ml) y se añadió lentamente TFA (1,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (19,0 mg, 20%).

35 LC/MS ESI (+): 324 (M+1), 326 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,95 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,30 (s, 3H)

## 40 Ejemplo 28

**Síntesis de 8-cloro-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonitrilo**

45 Se disolvió (1-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,15 mmoles), Zn(CN)<sub>2</sub> (18,0 mg, 0,15 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18,0 mg, 0,02 mmoles) en DMF (1,0 ml), y se dejó reaccionar en un horno microondas a 60 W y 90°C durante una hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de (1-(8-cloro-7-cianopropilo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

50 Se disolvió (1-(8-cloro-7-cianopropilo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo no purificado en DCM (2,0 ml) y se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonitrilo (20,0 mg, 41%).

55 LC/MS ESI (+): 315 (M+1), 317 (M+3)

60 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,98 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,30 (s, 3H)

## Ejemplo 29

**Síntesis de 8-cloro-4-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

65 (a) Síntesis de 2,7-dicloro-3-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se hizo reaccionar 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,43 mmoles) con octahidropirrolo[1,2-a]pirazina (60,0 mg, 0,47 mmoles) para obtener un compuesto sólido amarillo de 2,7-dicloro-3-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-pirido[2,3-b]pirazina (83,0 mg, 60%), de la misma manera que en el ejemplo 18 (a).

5 LC/MS ESI (+): 324 (M+1), 326 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,86 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,45 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,51 (m, 1H)

10 (b) Síntesis de 7-cloro-3-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina

Se hizo reaccionar 2,7-dicloro-3-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-pirido[2,3-b]pirazina (80,0 mg, 0,25 mmoles) con hidrazina monohidrato (19,0 μl, 0,62 mmoles) del mismo modo que en el ejemplo 18 (b) para obtener un compuesto sólido naranja de 7-cloro-3-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina (50,0 mg, 63%).

15 LC/MS ESI (+): 320 (M+1), 322 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,60 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,49 (bs, 1H), 4,20 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 3,94 (m, 2H), 3,17 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H)

(c) Síntesis de 8-cloro-4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

20 Se hizo reaccionar 7-cloro-3-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina (45,0 mg, 0,14 mmoles) con ortoformiato de trimetilo (1,0 ml) del mismo modo que en el ejemplo 18 (c) a 90°C durante 5 horas para obtener un compuesto sólido naranja de 8-cloro-4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (37,0 mg, 79%).

25 LC/MS ESI (+): 330 (M+1), 332 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,16 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,39 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,55 (m, 0,5H), 3,20 (m, 3H), 2,90 (m, 0,5H), 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,88 (m, 3H), 1,52 (m, 1H)

### Ejemplo 30

30 **Síntesis de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina**

(a) Síntesis de (R)-1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

35 Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (200,0 mg, 0,85 mmoles) y TEA (1,2 ml, 8,50 mmoles) en DCM (10,0 ml), y se añadió lentamente (R)-pirrolidin-3-il-carbamato de *terc*-butilo (175,0 mg, 0,94 mmoles) diluido en DCM (5,0 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0 hasta 98:2) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido amarillo de (R)-1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (284,0 mg, 86%).

40 LC/MS ESI (+): 384 (M+1), 386 (M+3)

(b) Síntesis de (R)-1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

45 Se disolvió (R)-1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (284,0 mg, 0,74 mmoles) e hidrazina monohidrato (92,0 mg, 1,85 mmoles) en EtOH (10,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (R)-1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo.

50 LC/MS ESI (+): 380 (M+1), 382 (M+3)

(c) Síntesis de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

55 La mezcla de (R)-1-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo no purificado y ortoformiato de trimetilo (5,0 ml) se agitó a 70°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (272,0 mg, 94% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 390 (M+1), 392 (M+3)

60 (d) Síntesis de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina

65 Se disolvió (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (272,0 mg, 0,70 mmoles) en DCM (20,0 ml) y luego se añadió lentamente TFA (4,0 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH

= 90:10 hasta 50:50) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de (R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina (79,0 mg, 39%).

LC/MS ESI (+): 290 (M+1), 292 (M+3)

5 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 9,99 (s, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,6-3,4 (m, 5H), 2,4-1,6 (m, 2H)

### Ejemplo 31

#### 10 Síntesis de 9-cloro-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

##### (a) Síntesis de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina

15 Se disolvió 5-cloropiridin-2-amina (5.000,0 mg, 38,90 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (78,0 ml) y luego se añadió Br<sub>2</sub> (2,0 ml, 38,90 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, y después se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:n-Hex = 1:9) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (7.500,0 mg, 93%).

20 LC/MS ESI (+): 207 (M+1), 209 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 7,98 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,93 (bs, 2H)

##### (b) Síntesis de 2-amino-5-cloronicotinonitrilo

25 Se disolvió 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (2.700,0 mg, 13,00 mmoles) en NMP (60,0 ml) y luego se añadió Zn(CN)<sub>2</sub> (2.300,0 mg, 19,50 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.500,0 mg, 1,30 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a 110°C durante 5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y EtOAc a la mezcla reactiva y se agitó durante 10 minutos y después se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:n-Hex = 1:9) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 2-amino-5-cloronicotinonitrilo (1.900,0 mg, 100%).

30 LC/MS ESI (+): 154 (M+1), 156 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 8,22 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,14 (s, 2H)

##### 35 (c) Síntesis de 9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol

Se disolvió 2-amino-5-cloronicotinonitrilo (300,0 mg, 1,95 mmoles) en MEK (2,0 ml) y se añadió a la solución NaHCO<sub>3</sub> (492,0 mg, 5,86 mmoles) y formiato de cloroetilo (3,0 ml). La mezcla reactiva se calentó a reflujo y luego se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró y después se secó a presión reducida para obtener un compuesto amarillo atípico de (5-cloro-3-cianopiridin-2-il)carbamato de etilo. El (5-cloro-3-cianopiridin-2-il)carbamato de etilo no purificado se disolvió en difeniléter (2,0 ml) y se le añadió acetohidrazida (144,0 mg, 1,95 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a 180°C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente, y después se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:n-Hex = 1:4) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (91,0 mg, 20% en 2 etapas).

45 LC/MS ESI (+): 236 (M+1), 238 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 12,9 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz)

##### 50 (d) Síntesis de 5,9-dicloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

Se disolvió 9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (80,0 mg, 0,34 mmoles) y se agregó POCl<sub>3</sub> (1,5 ml) y DIPEA (120,0 µl, 0,68 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:n-Hex = 1:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 5,9-dicloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (30,0 mg, 35%).

55 LC/MS ESI (+): 254 (M+1), 256 (M+3)

##### 60 (e) Síntesis de 9-cloro-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

Se disolvió 5,9-dicloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (28,0 mg, 0,11 mmoles) en DMF (1,1 ml) y se añadió N-metilpiperazina (24,0 µl, 0,22 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 9-cloro-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (18,0 mg, 51%).

65

LC/MS ESI (+): 318 (M+1), 320 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 8,84 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,12 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (m, 4H), 2,24 (s, 3H)

## 5 Ejemplo 32

### Síntesis de 9-cloro-2-metil-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

#### (a) Síntesis de 4-(9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 Se disolvió 5,9-dicloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (20,0 mg, 0,08 mmoles), obtenida del ejemplo 31 (d), en DMF (1,0 ml), y se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (29,0 mg, 0,16 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: *n*-Hex = 1:5) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido de color marfil de 4-(9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (32,0 mg, 100%).

15 LC/MS ESI (+): 404 (M+1), 406 (M+3)

#### (b) Síntesis de 9-cloro-2-metil-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

20 Se disolvió 4-(9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,07 mmoles) en DCM (0,6 ml) y se añadió TFA (0,4 ml) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 9-cloro-2-metil-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (22,5 mg, 100%).

25 LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,79 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,26 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,64 (s, 3H)

## 30 Ejemplo 33

### Síntesis de 1-(9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

#### (a) Síntesis de (1-(9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

35 Se disolvió 5,9-dicloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (12,0 mg, 0,05 mmoles), obtenida del ejemplo 31 (d), en DMF (1,0 ml) y se añadió azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (17,6 mg, 0,09 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de (1-(9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (19,0 mg, 100%).

40 LC/MS ESI (+): 404 (M+1), 406 (M+3)

#### (b) Síntesis de 1-(9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

45 Se disolvió (1-(9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (18,0 mg, 0,04 mmoles) en DCM (0,6 ml) y se añadió TFA (0,4 ml) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante una hora y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido de color marfil de 1-(9-cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (7,0 mg, 55%)

50 LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,73 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,84 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)

## 55 Ejemplo 34

### Síntesis de 9-cloro-2-ciiciclopropil-*N,N*-dietilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-amina

#### (a) Síntesis de 9-cloro-2-ciclopropilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol

60 Se sintetizó (5-cloro-3-cianopiridin-2-il)carbamato de etilo a partir de 2-amino-5-cloronicotinonitrilo (500,0 mg, 3,26 mmoles) de la misma manera que en el ejemplo 31 (c), y se dejó reaccionar con ciclopropancarbohidrazida (326,0 mg, 3,26 mmoles) para dar un compuesto sólido marrón de 9-cloro-2-ciclopropilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (37,0 mg, 4% en 2 etapas).

65 LC/MS ESI (+): 262 (M+1), 264 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,86 (bs, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 2,23 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,99 (m, 2H)

(b) Síntesis de 9-cloro-2-ciclopropil-*N,N*-dietilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-amina

Se disolvió 9-cloro-2-ciclopropilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-ol (35,0 mg, 0,13 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (1,5 ml) y se añadió TEA (37,0 μl, 0,27 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:4) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 9-cloro-2-ciclopropil-*N,N*-dietilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-amina (32,0 mg, 74%).

LC/MS ESI (+): 317 (M+1), 319 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,71 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,04 (q, 4H, J = 6,9 Hz), 2,23 (m, 1H), 1,39 (t, 6H, J = 6,9 Hz), 1,13 (m, 4H)

### Ejemplo 35

#### Síntesis de 9-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina

(a) Síntesis de 9-cloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5(6H)-ona

Se disolvió 2-amino-5-cloronicotinonitrilo (500,0 mg, 3,26 mmoles) en MEK (3,5 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (820,4 mg, 9,77 mmoles) y formato de cloroetilo (5,0 ml). La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 24 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto amarillo atípico de (5-cloro-3-cianopiridin-2-il)carbamato de etilo. El (5-cloro-3-cianopiridin-2-il)carbamato de etilo sin purificar se disolvió en difeniléter (3,5 ml) y luego se añadió formil hidrazida (195,5 mg, 3,26 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a 180°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:1) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 9-cloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5(6H)-ona (63,0 mg, 9%).

LC/MS ESI (+): 221 (M+1), 223 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,95 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,59 (s, 1H)

(b) Síntesis de 5,9-dicloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina

Se disolvió 9-cloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5(6H)-ona (63,0 mg, 0,29 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (2,0 ml) y se añadió DIPEA (150,0 μl, 0,86 mmoles). La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:1) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 5,9-dicloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (50,4 mg, 72%).

LC/MS ESI (+): 240 (M+1), 241 (M+3)

(c) Síntesis de 9-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina

Se disolvió 5,9-dicloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (15,0 mg, 0,06 mmoles) en DMF (0,5 ml) y se añadió *N*-metilpiperazina (10,3 μl, 0,09 mmoles) y TEA (25,0 μl, 0,19 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:19) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 9-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (6,0 mg, 33%).

LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,82 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,37 (s, 1H), 4,33 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,38 (s, 3H)

### Ejemplo 36

#### Síntesis de 1-(9-cloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se disolvió 5,9-dicloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (15,0 mg, 0,06 mmoles) del ejemplo 35 (b) en DMF (0,5 ml) y se añadió azetidín-3-il (metil)carbamato de *tert*-butilo (17,3 mg, 0,09 mmoles) y TEA (25,0 μl, 0,19 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se destiló a presión reducida y luego se disolvió en DCM (1,0 ml), sin purificación, y luego se añadió TFA (0,2 ml) a la misma. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:19) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido de color marfil de 1-(9-cloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (2,6 mg, 15%).



LC/MS ESI (+): 290 (M+1), 292 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,70 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,84 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 2,46 (s, 3H)

## 5 Ejemplo 37

### Síntesis de 9-cloro-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

10 Se disolvió 5,9-dicloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina (15,0 mg, 0,06 mmoles) del ejemplo 35 (b) en DMF (0,5 ml) y luego se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,7 mg, 0,09 mmoles) y TEA (25,0 µl, 0,19 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentró a presión reducida, y luego se disolvió en DCM (1,0 ml), sin purificación, y se añadió TFA (0,2 ml) a la misma. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:19) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 9-cloro-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (1,7 mg, 10%).

15 LC/MS ESI (+): 290 (M+1), 292 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> + MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ: 8,82 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,38 (s, 1H), 4,51 (m, 4H), 3,39 (m, 4H)

## 20 Ejemplo 38

### Síntesis de 9-cloro-2-ciclopropil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

#### (a) Síntesis de 5,9-dicloro-2-ciclopropilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

25 Se hizo reaccionar 9-cloro-2-ciclopropilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (125,0 mg, 0,48 mmoles) con POCl<sub>3</sub> (2,5 ml) y DIPEA (0,2 ml, 0,96 mmoles) de la misma manera que en el ejemplo 31 (d), para obtener un compuesto sólido de color marfil de 5,9-dicloro-2-ciclopropilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (90,0 mg, 67%).

30 LC/MS ESI (+): 280 (M+1), 282 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 9,01 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 2,34 (m, 1H), 1,22 (m, 4H)

#### (b) Síntesis de 9-cloro-2-ciclopropil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

35 Se hizo reaccionar 5,9-dicloro-2-ciclopropilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (25,0 mg, 0,09 mmoles) y N-metilpiperazina (20,0 µl, 0,18 mmoles) de la misma manera que en el ejemplo 31 (e), para dar compuesto sólido de color marfil de 9-cloro-2-ciclopropil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (22,0 mg, 72%).

40 LC/MS ESI (+): 344 (M+1), 346 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,77 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,31 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 2,64 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 2,38 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,15 (m, 4H)

## 40 Ejemplo 39

### Síntesis de 9-cloro-2-ciclopropil-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

45 Se disolvió 5,9-dicloro-2-ciclopropilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (30,0 mg, 0,11 mmoles), obtenida de la misma manera que en el ejemplo 38 (a), en DCM (1,0 ml) y se añadió pipertin-1-carboxilato de *terc*-butilo (40,0 mg, 0,21 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó durante una hora y después se añadió TFA (0,8 ml) y se dejó reaccionar durante otra hora más. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O y n-Hex a la misma y el sólido resultante se filtró para obtener un compuesto sólido de color marfil de 9-cloro-2-ciclopropil-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (31,0 mg, 89%).

50 LC/MS ESI (+): 330 (M+1), 332 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,77 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,25 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 3,10 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 2,25 (m, 1H), 1,15 (m, 4H)

## 55 Ejemplo 40

### Síntesis de 9-cloro-2-(metoximetil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

#### (a) Síntesis de 9-cloro-2-(metoximetil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol

60 Se disolvió 2-amino-5-cloronicotinonitrilo (500,0 mg, 3,26 mmoles) en MEK (4,0 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.350,0 mg, 9,78 mmoles), MgSO<sub>4</sub> (250,0 mg, 1,25 mmoles) y formiato de cloroetilo (6,0 ml). La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 24 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto amarillo atípico de (5-cloro-3-cianopiridin-2-il)carbamato de etilo. El (5-cloro-3-cianopiridin-2-il)carbamato de etilo no purificado se disolvió en difeniléter (2,0 ml) y se añadió 2-metoxiacetohidrazida (271,0 mg, 2,61 mmoles).

La mezcla reactiva se agitó a 150°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente, y después se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:4) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 9-cloro-2-(metoximetil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-ol (150,0 mg, 17% en 2 etapas).

5 LC/MS ESI (+): 266 (M+1), 268 (M+3)  
 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,99 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,38 (s, 3H)

10 (b) Síntesis de 5,9-dicloro-2-(metoximetil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina

Se hizo reaccionar 9-cloro-2-(metoximetil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-ol (146,0 mg, 0,51 mmoles) con POCl<sub>3</sub> (1,5 ml) y DIPEA (0,2 ml, 1,03 mmoles), del mismo modo que en el ejemplo 31 (d), para obtener un compuesto sólido de color marfil de 5,9-dicloro-2-(metoximetil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (89,0 mg, 61%).

15 LC/MS ESI (+): 284 (M+1), 286 (M+3)  
 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,06 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,87 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,85 (s, 2H), 3,59 (s, 3H)

(c) Síntesis de 9-cloro-2-(metoximetil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina

20 Se hizo reaccionar 5,9-dicloro-2-(metoximetil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (25,0 mg, 0,09 mmoles) y *N*-metilpiperazina (20,0 μl, 0,18 mmoles) en DCM (1,0 ml), de la misma manera que en el ejemplo 31 (e), para obtener un compuesto sólido de color marfil de 9-cloro-2-(metoximetil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (18,0 mg, 58%).

25 LC/MS ESI (+): 348 (M+1), 350 (M+3)  
 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,81 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,76 (s, 2H), 4,33 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,57 (s, 3H), 2,64 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,38 (s, 3H)

**Ejemplo 41**

**Síntesis de 9-cloro-2-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina**

30 (a) Síntesis de 9-cloro-2-etilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-ol

35 Se sintetizó (5-cloro-3-cianopiridin-2-il)carbamato de etilo a partir de 2-amino-5-cloronicotinonitrilo (500,0 mg, 3,26 mmoles), al igual que en el ejemplo 31 (c), y se hizo reaccionar con etilcarbhidrazida (150,0 mg, 1,79 mmoles) para obtener un compuesto sólido amarillo de 9-cloro-2-etilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-ol (95,0 mg, 12% en 2 etapas).

40 LC/MS ESI (+): 250 (M+1), 252 (M+3)  
 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,90 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 2,86 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 1,35 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

45 (b) Síntesis de 5,9-dicloro-2-etilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina

50 Se disolvió 9-cloro-2-etilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-ol (92,0 mg, 0,37 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (1,5 ml) y se añadió DIPEA (130,0 μl, 0,74 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de trietilbencil amonio (92,0 mg, 0,42 mmoles) a la mezcla reactiva y se agitó a 130°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo pálido de 5,9-dicloro-2-etilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (21,0 mg, 21%).

55 LC/MS ESI (+): 268 (M+1), 270 (M+3)  
 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,12 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,96 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 2,99 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 1,35 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

(c) Síntesis de 9-cloro-2-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina

60 Se hizo reaccionar 5,9-dicloro-2-etilpirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (10,0 mg, 0,04 mmoles) y *N*-metilpiperazina (8,3 μl, 0,08 mmoles) en DCM, de la misma manera que en el ejemplo 31 (e), para obtener un compuesto sólido blanco de 9-cloro-2-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina (5,2 mg, 42%).

65 LC/MS ESI (+): 332 (M+1), 334 (M+3)  
 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,84 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,13 (m, 4H), 2,91 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 2,53 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

**Ejemplo 42**

**Síntesis de 9-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina**(a) Síntesis de 6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

5 La mezcla de 2-amino-5-cloronicotinamida (169,0 mg, 0,98 mmoles) y difosgeno (646,0 mg, 3,14 mmoles) disuelta en 1,4-dioxano (10,0 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para dar un compuesto sólido de color marfil de 6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (163,0 mg, 84%).  
 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 11,59 (s, 2H), 8,60 (d, 1H, J = 2,8Hz), 8,19 (d, 1H, J = 2,6Hz)

10

(b) Síntesis de 2,4,6-tricloropirido[2,3-d]pirimidina

15 La mezcla de 6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (163,0 mg, 0,82 mmoles) y BPOD (2,0 ml) se agitó a 180°C durante 6 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y luego se extrajo con EtOAc (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 2,4,6-tricloropirido[2,3-d]pirimidina (169,0 mg, 88%).  
 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,97 (d, 1H, J = 2,8Hz), 8,49 (d, 1H, J = 2,8Hz)

20 (c) Síntesis de 2,6-dicloropirido[2,3-d]pirimidin-4-ol

25 Se disolvió 2,4,6-tricloropirido[2,3-d]pirimidina (90,0 mg, 0,38 mmoles) en NaOH 1 N/BuOH (0,8 ml/0,8 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se destiló a presión reducida, se neutralizó con solución acuosa de HCl 1 N (pH = 7) y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego a presión reducida para obtener el compuesto sólido de color marfil de 2,6-dicloropirido[2,3-d]pirimidin-4-ol (63,0 mg, 76%).  
 LC/MS ESI (+): 216 (M+1), 218 (M+3)

30 (d) Síntesis de 6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 La mezcla de 2,6-dicloropirido[2,3-d]pirimidin-4-ol (63,0 mg, 0,29 mmoles) y *N*-metilpiperazina (0,5 ml) disuelta en EtOH (5,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se vertió en agua y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de 6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (63,0 mg, 77%).  
 LC/MS ESI (+): 280 (M+1), 282 (M+3)

(e) Síntesis de 4,6-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidina

40 La mezcla de 6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (63,0 mg, 0,23 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (1,0 ml) se agitó a 90°C durante 12 horas, y luego se destila a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 4,6-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidina.  
 LC/MS ESI (+): 298 (M+1), 300 (M+3)

45 (f) Síntesis de 6-cloro-4-hidrazinil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidina

50 Se disolvió 4,6-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidina no purificada, TEA (233,0 mg, 2,30 mmoles) e hidrazina monohidrato (115,0 mg, 2,30 mmoles) en EtOH (10,0 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante una hora y después se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 6-cloro-4-hidrazinil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidina.  
 LC/MS ESI (+): 294 (M+1), 296 (M+3)

(g) Síntesis de 9-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina

55 La mezcla de 6-cloro-4-hidrazinil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidina no purificada y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró para obtener un compuesto sólido púrpura de 9-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (0,1 mg, 0,1%).  
 LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)  
 60 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,54 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 3,66 (bs, 4H), 2,55 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)

**Ejemplo 43****Síntesis de 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina**

65

(a) Síntesis de 2-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo

Se disolvió 5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (500,0 mg, 3,28 mmoles) y AlCl<sub>3</sub> (2.180,0 mg, 16,38 mmoles) en DCM (10,0 ml) y se añadió lentamente 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (44,0 µl, 3,93 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió EtOH y hielo a la mezcla reactiva a 0°C y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida para dar un sólido amarillo del compuesto de 2-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (200,0 mg, 23%).

LC/MS ESI (+): 253 (M+1), 255 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 10,39 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,44 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,45 (t, 3H, J = 6,9 Hz)

(b) Síntesis de 8-cloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina-4(5H)-ona

Se disolvió 2-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (200,0 mg, 0,79 mmoles), sulfato de metilhidrazina (228,0 mg, 1,58 mmoles) y ácido acético (68,0 µl, 11,87 mmoles) en EtOH (2,0 ml) y se dejó reaccionar en un horno microondas a 100 W y 120°C durante 30 minutos, y luego se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina-4(5H)-ona (30,0 mg, 16%).

LC/MS ESI (+): 235 (M+1), 237 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 11,88 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,14 (s, 3H)

(c) Síntesis de 4,8-dicloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina

Se disolvió 8-cloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina-4(5H)-ona (30,0 mg, 0,13 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (1,5 ml) y se añadió DIPEA (66,0 µl, 0,38 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada, se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para obtener el compuesto sólido de 4,8-dicloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (30,0 mg, 90%).

LC/MS ESI (+): 253 (M+1), 255 (M+3)

(d) Síntesis de 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina

Se disolvió 4,8-dicloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (10,0 mg, 0,04 mmoles) en DMF (0,3 ml) y se añadió N-metilpiperazina (23,3 µl, 0,21 mmoles) y TEA (58,0 µl, 0,42 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:9) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de marfil de 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (3,7 mg, 30%).

LC/MS ESI (+): 317 (M+1), 319 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,55 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,46 (m, 4H), 4,22 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H)

**Ejemplo 44**

**Síntesis de 1-(8-cloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina-4-il)-N-metilazetidina-3-amina**

Se disolvió 4,8-dicloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (10,0 mg, 0,04 mmoles) en DMF (0,3 ml) y se añadió azetidina-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (39,1 mg, 0,21 mmoles) y TEA (58,0 µl, 0,42 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (1,0 ml), sin purificación, y luego se añadió TFA (0,2 ml) a la misma. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-cloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina-4-il)-N-metilazetidina-3-amina (3,2 mg, 25%).

LC/MS ESI (+): 303 (M+1), 305 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub>); δ: 8,47 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,89 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 2,76 (s, 3H)

**Ejemplo 45**

**Síntesis de 8-cloro-2-metil-4-(piperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina**

Se disolvió 4,8-dicloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (10,0 mg, 0,04 mmoles) en DMF (0,3 ml) y se añadió piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (39,1 mg, 0,21 mmoles) y TEA (58,0 µl, 0,42 mmoles) a la solución. La mezcla

reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (1,0 ml) sin purificar y luego se añadió TFA (0,2 ml) a la misma. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-2-

metil-4-(piperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (2,0 mg, 16%).

LC/MS ESI (+): 303 (M+1), 305 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,50 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,52 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 3,17 (m, 4H),

## 10 Ejemplo 46

### Síntesis de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina

#### (a) Síntesis de 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

15 Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (500,0 mg, 2,13 mmoles) y TEA (3,1 ml, 21,30 mmoles) en DCM (15,0 ml) y se añadió lentamente *N*-metil piperazina (0,3 ml, 2,34 mmoles) diluido en DCM (5,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (331,0 mg, 52%).

LC/MS ESI (+): 298 (M+1), 300 (M+3)

#### 25 (b) Síntesis de 7-cloro-*N*-(2,2-dietoxietil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazin-2-amina

La mezcla de 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,34 mmoles) y 2,2-dietoxietilamina (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla reactiva se vertió en agua y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida para obtener el compuesto sólido amarillo de 7-cloro-*N*-(2,2-dietoxietil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazin-2-amina.

LC/MS ESI (+): 395 (M+1), 397 (M+3)

#### 35 (c) Síntesis de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina

La mezcla de 7-cloro-*N*-(2,2-dietoxietil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazin-2-amina sin purificar y TsOH (128,0 mg, 0,68 mmoles) disuelta en IPA (5,0 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se vertió en agua y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1 hasta 90:10) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina (56,0 mg, 55% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 303 (M+1), 305 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,81 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,74 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 4,42 (bs, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,23 (s, 3H)

## Ejemplo 47

### Síntesis de 8-cloro-4-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina

#### 50 (a) Síntesis de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (400,0 mg, 1,71 mmoles) y TEA (2,4 ml, 17,10 mmoles) en DCM (8,0 ml) y se añadió lentamente piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (350,0 mg, 1,88 mmoles) diluido en DCM (2,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y después se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 19:1) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

LC/MS ESI (+): 384 (M+1), 386 (M+3)

#### (b) Síntesis de 4-(7-cloro-2-((2,2-dietoxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

65 La mezcla de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo sin purificar y 2,2-dietoxietilamina (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en agua y después se extrajo con EtOAc (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión

reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 4-(7-cloro-2-((2,2-dietoxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo.  
LC/MS ESI (+): 481 (M+1), 483 (M+3)

5 (c) Síntesis de 8-cloro-4-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina

La mezcla de 4-(7-cloro-2-((2,2-dietoxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo sin purificar y TsOH (662,0 mg, 3,48 mmoles) disuelta en IPA (10,0 ml) se agitó a 100°C durante una hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se vertió en agua, se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y luego se extrajo con DCM (50,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1 hasta 90:10) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido amarillo de 8-cloro-4-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina (155,0 mg, 31 % en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 289 (M+1), 291 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 8,79 (d, 1H, J = 2,5Hz), 8,74 (m, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,72 (m, 1H), 4,35 (bs, 4H), 2,84 (m, 4H)

20 **Ejemplo 48**

**Síntesis de 1-(8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de 1-(8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

25 Se añadió 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (50,0 mg, 0,11 mmoles), *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (1,0 mg, 0,01 mmoles), CuI (1,1 mg, 5,50 μmoles) y KI (38,0 mg, 0,22 mmoles) a 1-butanol (1,0 ml), se agitó a 100°C durante 18 horas, se destiló a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2 hasta 95:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (25,0 mg, 45%).

LC/MS ESI (+): 482 (M+1)

(b) Síntesis de 1-(8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

35 Se disolvió 1-(8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (25,0 mg, 0,05 mmoles) en DCM (3,0 ml) y se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y se extrajo con DCM/MeOH (9/1, 30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se destiló a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 96:4) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (15,0 mg, 75%).

LC/MS ESI (+): 382 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 9,96 (s, 1H), 8,97 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,89 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)

45 **Ejemplo 49**

**Síntesis de 8-yodo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

50 (a) Síntesis de 5-yodopiridin-2,3-diamina

Se añadió 5-yodo-3-nitropiridin-2-amina (2.000,0 mg, 7,55 mmoles), Fe (4.800,0 mg, 85,90 mmoles) y HCl conc. (0,1 ml) a una mezcla de EtOH (7,0 ml) y agua (2,0 ml), y la suspensión se agitó a 100°C durante 30°C. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido marrón de 5-yodopiridin-2,3-diamina (1.710,0 mg, 97%).

LC/MS ESI (+): 236 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 7,37 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,59 (s, 2H), 4,91 (s, 2H)

60 (b) Síntesis de 2,3-dicloro-7-yodopirido[2,3-b]pirazina

La mezcla de 5-yodopiridin-2,3-diamina (1.400,0 mg, 5,96 mmoles) y oxalato de dietilo (10,0 ml) se agitó a 100°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla reactiva para formar un sólido, y luego el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para dar el compuesto sólido marrón de 7-yodopirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol. La mezcla de 7-yodopirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol no purificado y POCl<sub>3</sub> (15,0 ml) se agitó a 150°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el sólido

formado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de 2,3-dicloro-7-yodopirido[2,3-b]pirazina (1080,0 mg, 56% )  
LC/MS ESI (+): 326 (M+1), 328 (M+3)

5 (c) Síntesis de 2-cloro-7-yodo-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,3-dicloro-7-yodopirido[2,3-b]pirazina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y TEA (213,0 µl, 1,53 mmoles) en DCM (2,0 ml) y se añadió lentamente *N*-metilpiperazina (16,0 µl, 0,15 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a 0°C durante una hora, se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 2-cloro-7-yodo-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (40,0 mg, 67%).  
LC/MS ESI (+): 390 (M+1), 392 (M+3)

15 (d) Síntesis de 2-hidrazinil-7-yodo-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2-cloro-7-yodo-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (40,0 mg, 0,10 mmoles) y monohidrato de hidrazina (7,5 µl, 0,15 mmoles) en EtOH (1,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para formar un sólido. El sólido formado se filtró para obtener un compuesto sólido amarillo de 2-hidrazinil-7-yodo-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (39,4 mg, 100%).  
LC/MS ESI (+): 386 (M+1)

(e) Síntesis de 8-yodo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La mezcla de 2-hidrazinil-7-yodo-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (39,4 mg, 0,10 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-yodo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (13,5 mg, 34%).  
LC/MS ESI (+): 396 (M+1)  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 10,00 (s, 1H), 9,00 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,57-4,17 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,24 (s, 3H)

35 **Ejemplo 50**

**Síntesis de *N*-metil-1-(8-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina**

(a) Síntesis de 5-metilpiridin-2,3-diamina

40 Se disolvió 5-metil-3-nitropiridin-2-amina (50.000,0 mg, 0,33 moles) en MeOH/EtOAc (1.000,0 ml) y se le añadió Pd/C al 10% (5.000,0 mg). El matraz se llenó con hidrógeno. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 8 horas, luego se filtró a través de Celite y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto sólido marrón de 5-metilpiridin-2,3-diamina (98.000,0 mg, 82%).  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,48 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,06 (bs, 2H), 3,27 (bs, 2H), 2,16 (s, 3H)

45 (b) Síntesis de 7-metilpirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol

Se añadió 5-metilpiridin-2,3-diamina (98.000,0 mg, 0,80 moles) y ácido oxálico (76.900,0 mg, 0,85 moles) a HCl 3N (784,0 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 24 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 7-metilpirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol (140.000,0 mg, 100%).  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 12,26 (bs, 1H), 11,97(bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,25 (s, 3H)

55 (c) Síntesis de 2,3-dicloro-7-metilpirido[2,3-b]pirazina

La mezcla de 7-metilpirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol (140.000,0 mg, 0,79 moles) y POCl<sub>3</sub> (900,0 ml) se agitó a 130°C durante 24 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada para formar un sólido. El sólido formado se filtró, se secó a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna (DCM) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido marrón de 2,3-dicloro-7-metilpirido[2,3-b]pirazina (55.000,0 mg, 33%).

(d) Síntesis de (1-(2-cloro-7-metilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

65 Se hizo reaccionar 2,3-dicloro-7-metilpirido[2,3-b]pirazina (750,0 mg, 3,47 mmoles) e hidrocloreuro de azetidín-3-il-(metil)carbamato de *terc*-butilo (850,0 mg, 3,82 mmoles), del mismo modo que en el ejemplo 2 (c), para obtener un

compuesto sólido amarillo pálido de (1-(2-cloro-7-metilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (720,0 mg, 57%).

LC/MS ESI (+): 364 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,74 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,05 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)

(e) Síntesis de metil(1-(8-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió (1-(2-cloro-7-metilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (320,0 mg, 0,88 mmoles) e hidrazina monohidrato (0,1 ml, 3,50 mmoles) en EtOH (8,0 ml) y se agitó a 40°C durante 12 horas. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la solución para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para dar un compuesto de color marrón oscuro de (1-(2-hidrazinil-7-metilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo. El compuesto no purificado de (1-(2-hidrazinil-7-metilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo se hizo reaccionar con ortoformiato trimetilo (4,0 ml) para obtener un compuesto sólido marrón de metil(1-(8-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (92,0 mg, 29% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 370 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,14 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,60 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,46(s, 3H), 1,47 (s, 9H)

(f) Síntesis de *N*-metil-1-(8-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina

Se disolvió metil(1-(8-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (90,0 mg, 0,24 mmoles) en una mezcla de DCM (2,0 ml) y TFA (3,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a 0°C durante una hora y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de *N*-metil-1-(8-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (39,0 mg, 59%).

LC/MS ESI (+): 270 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,13 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,09 (m, 1H), 4,75-4,55 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,50 (s, 6H)

## Ejemplo 51

### Síntesis de 1-(8-(difluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

(a) Síntesis de (1-(8-formilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió lentamente solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexano a una suspensión de (1-(8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (270,0 mg, 0,56 mmoles) y THF (5,6 ml) a -78°C. La mezcla reactiva se agitó a -78°C durante 10 minutos y luego se le añadió DMF (0,5 ml) y THF (2,0 ml). La mezcla reactiva se agitó durante una hora, se le añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:60) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco pálido de (1-(8-formilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (18,0 mg, 8%).

LC/MS ESI (+): 384 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,14 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,97 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,09-5,00 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)

(b) Síntesis de (1-(8-(difluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

En un horno microondas a 50 W y 70°C se hizo reaccionar durante 1,5 horas una suspensión de (1-(8-formilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (11,0 mg, 0,03 mmoles) y Deoxo-Fluor (0,8 ml) y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada, se le añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con una solución de MeOH:DCM = 1:20. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:60) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener el compuesto sólido de color marfil de (1-(8-(difluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (5,0 mg, 45%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,23 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,04-6,66 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)

(c) Síntesis de 1-(8-(difluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se añadió TFA (0,4 ml) a la mezcla de (1-(8-(difluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (5,0 mg, 0,01 mmoles) y DCM (0,6 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente durante



una hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido de color marfil de 1-(8-(difluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (1,5 mg, 41%).

5 LC/MS ESI (+): 306 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 10,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,42-7,05 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,30 (s, 3H)

## 10 Ejemplo 52

### Síntesis de N-metil-1-(8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina

#### (a) Síntesis de 3-nitro-5-(trifluorometil)piridín-2-amina

15 Se disolvió 5-(trifluorometil)piridín-2-amina (1.700,0 mg, 10,49 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (10,0 ml) y luego se añadió lentamente HNO<sub>3</sub> (1,7 ml, 26,22 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a 80°C durante 48 horas, luego se vertió sobre agua helada, se alcalinizó con solución acuosa de NaOH 1N (pH = 9) y después se extrajo con EtOAc (200,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (n-Hex:EtOAc = 50:50) sobre sílice. Las fracciones que

20 contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener el compuesto sólido amarillo de 3-nitro-5-(trifluorometil)piridín-2-amina (538,0 mg, 25%).

LC/MS ESI (+): 208 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,67 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 1,7Hz), 7,92 (bs, 1H), 6,10 (bs, 1H)

#### 25 (b) Síntesis de 5-(trifluorometil)piridín-2,3-diamina

Se añadió 3-nitro-5-(trifluoro-metil)piridín-2-amina (538,0 mg, 2,60 mmoles) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2.340,0 mg, 10,39 mmoles) a DMF (5,0 ml) y se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se neutralizó (pH = 7), y luego se extrajo con EtOAc (200,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 5-(trifluorometil)piridín-2,3-diamina.

30 LC/MS ESI (+): 178 (M+1)

#### 35 (c) Síntesis de 2,3-dicloro-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazina

Se añadió 5-(trifluorometil)piridín-2,3-diamina no purificada a oxalato de dietilo (10,0 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la solución para formar un sólido, y el sólido formado se filtró a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 7-(trifluorometil)pirido [2,3-b]-pirazin-2,3-diol. La mezcla de 7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol no purificado y POCl<sub>3</sub> (10,0 ml) se agitó a 130°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada para formar un sólido. El sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 2,3-dicloro-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazina (370,0 mg, 53% en 3 etapas).

40 LC/MS ESI (+): 268 (M+1), 270 (M+3), 272(M+5)

#### 45 (d) Síntesis de (1-(2-cloro-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió 2,3-dicloro-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,37 mmoles) y TEA (0,26 ml, 1,85 mmoles) en DCM (10,0 ml) y se añadió lentamente hidrocloreuro de azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (83,0 mg, 0,37 mmoles) diluido en DCM (5,0 ml) y TEA (0,26 ml, 1,85 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla reactiva se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido marrón de (1-(2-cloro-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

55 LC/MS ESI (+): 418 (M+1)

#### (e) Síntesis de (1-(2-hidrazinil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió (1-(2-cloro-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo sin purificar e hidrazina monohidrato (47,0 mg, 0,93 mmoles) en EtOH (5,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la solución para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(2-hidrazinil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

60 LC/MS ESI (+): 414 (M+1)

65

(f) Síntesis de metil(1-(8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo

La mezcla de (1-(2-hidrazinil-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo y ortoformiato de trimetilo (10,0 ml) no purificado se agitó a 80°C durante una hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido de color marfil de metil(1-(8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo.

LC/MS ESI (+): 424 (M+1)

(g) Síntesis de *N*-metil-1-(8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina

Se disolvió metil(1-(8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo sin purificar en DCM (4,0 ml) y luego se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla reactiva se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7) y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de *N*-metil-1-(8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (26,7 mg, 20% en 4 etapas).

LC/MS ESI (+): 324 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 10,1 (s, 1H), 9,01 (bs, 1H), 8,83 (bs, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,30 (s, 3H)

**Ejemplo 53****Síntesis de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**(a) Síntesis de 2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,3-dicloro-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazina (50,0 mg, 0,19 mmoles) y TEA (0,3 ml, 1,90 mmoles) en DCM (5,0 ml) y se añadió lentamente *N*-metilpiperazina (21,0 μl, 0,19 mmoles) diluido en DCM (5,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazina (53,0 mg, 85 %).

LC/MS ESI (+): 332 (M+1), 334 (M+3)

(b) Síntesis de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazina (53,0 mg, 0,16 mmoles) y monohidrato de hidrazina (0,1 ml, 2,04 mmoles) en EtOH (2,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazina. La mezcla de 2-hidrazinil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazina sin purificar y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (14,3 mg, 23% en 3 etapas).

LC/MS ESI (+): 338 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 10,13 (s, 1H), 9,05 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,87 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,00~4,00 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)

**Ejemplo 54****Síntesis de 1-(8-etinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**(a) Síntesis de metil(1-(8-((trimetilsilil)etinil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,12 mmoles), TMS-acetileno (81,0 μl, 0,58 mmoles), PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,1 mg, 0,01 mmoles), CuI (4,4 mg, 0,02 mmoles) y TEA (0,5 ml) a DMF (0,5 ml), y la mezcla se dejó reaccionar en un horno microondas a 50 W y 70°C durante

1,5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió DCM y agua a la mezcla reactiva para formar un sólido que se filtró para obtener un sólido gris. El sólido gris obtenido se agitó en una solución de MeOH:DCM = 1:9 y luego se filtró. El filtrado se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido gris de metil(1-(8-((trimetilsilil)etil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (50,0 mg, 96%).

5 LC/MS ESI (+): 452 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,25-4,85 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,27 (s, 9H)

10 (b) Síntesis de 1-(8-etinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

15 Se disolvió metil(1-(8-((trimetilsilil)etil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,11 mmoles) en una solución 4 N de HCl en dioxano (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora para formar un sólido, y el sólido formado se filtró. El sólido resultante se disolvió en THF (1,0 ml) y se añadió TBAF (0,2 ml, 0,22 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se añadió MeOH a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener compuesto sólido de color marfil de 1-(8-etinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (6,0 mg, 19%).

20 LC/MS ESI (+): 280 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,99 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 4,94 (m, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,36 (s, 3H)

**Ejemplo 55**

25 **Síntesis de *N*-metil-1-(8-vinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina**

(a) Síntesis de metil(1-(8-vinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo

30 Se añadió (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (150,0 mg, 0,35 mmoles), tributilvinilestaño (1,0 ml, 3,45 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (15,0 mg, 0,07 mmoles), CuI (39,4 mg, 0,21 mmoles), P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (42,0 mg, 0,14 mmoles) y TEA (240,0 μl, 1,73 mmoles) a CH<sub>3</sub>CN (2,5 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un horno microondas a 100 W y 100°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:60) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de metil(1-(8-vinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (15,0 mg, 11%).

35 LC/MS ESI (+): 382 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,62 (bs, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,20-4,65 (m, 3H), 4,65-4,20 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)

40 (b) Síntesis de *N*-metil-1-(8-vinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina

45 Se disolvió metil(1-(8-vinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (15,0 mg, 0,02 mmoles) en DCM (0,6 ml) y se añadió TFA (0,4 ml) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de *N*-metil-1-(8-vinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (1,5 mg, 29%).

LC/MS ESI (+): 282 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,55-4,25 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)

50 **Ejemplo 56**

**Síntesis de 1-(8-etilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

55 Se disolvió metil(1-(8-vinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (12,0 mg, 0,03 mmoles) en MeOH (1,0 ml) y se añadió a la solución Pd/C al 10% (4,8 mg). El matraz se llenó con hidrógeno y luego se dejó reaccionar durante 12 horas. La mezcla reactiva se filtró a través de Celite y luego se destiló a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (0,6 ml) y se añadió TFA (0,4 ml) a la misma. La mezcla reactiva se agitó durante una hora y luego se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-etilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (3,5 mg, 39%).

60 LC/MS ESI (+): 284 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,09 (m, 1H), 4,78-4,50 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,80 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 2,49 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

65 **Ejemplo 57**

**Síntesis de 4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol**

Se disolvió 1-(8-metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (38,0 mg, 0,13 mmoles) en DCM (3,0 ml) y luego se enfrió a -78°C. Se añadió a la solución tribromoborano 1 M (3,0 ml) disuelto en DCM. La temperatura se elevó gradualmente a 40°C. La mezcla reactiva se agitó durante 12 horas y luego se enfrió a -78°C, y se añadió MeOH (3,0 ml) a la misma. La temperatura de la mezcla reactiva se dejó subir hasta temperatura ambiente. Luego, la mezcla reactiva se concentró y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5 hasta 90:10) sobre sílice aminada. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido blanco de 4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (18,0 mg, 50%).

LC/MS ESI (+): 272 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>); δ: 9,73 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,59 (s, 3H)

**Ejemplo 58****Síntesis de 1-(8-metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de (1-(8-metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla que contenía MeOH (4,5 ml) y NaH (450,0 mg) y después se añadió a una solución de (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (300,0 mg, 0,69 mmoles) y CuI (262,8 mg, 1,38 mmoles) disueltos en DMF (4,5 ml). La mezcla reactiva se dejó reaccionar en un horno microondas a 60 W y 90°C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:CM = 5: ) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de (1-(8-metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (49,0 mg, 55%).

LC/MS ESI (+): 386 (M+1)

(b) Síntesis de 1-(8-metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se disolvió (1-(8-metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (49,0 mg, 0,13 mmoles) disolvió en DCM (0,6 ml) y se añadió lentamente TFA (0,4 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (25,0 mg, 33%).

LC/MS ESI (+): 286 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>); δ: 9,82 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,76-4,19 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 2,43 (s, 3H)

**Ejemplo 59****Síntesis de 1-(8-(difluorometoxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de (1-(8-(benciloxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió (1-(8-(benciloxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,60 mmoles), 1,10-fenantrolina (21,6 mg, 0,12 mmoles), carbonato de cesio (391,0 mg, 1,20 mmoles) y CuI (114,3 mg, 0,60 mmoles) en alcohol bencílico (4,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar en un horno microondas a 100 W y 100°C durante 2 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 36,0 ml de agua a la misma. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido blanco de (1-(8-(benciloxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (120,0 mg, 43%).

LC/MS ESI (+): 462 (M+1)

(b) Síntesis de (1-(8-hidroxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió (1-(8-(benciloxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (120,0 mg, 0,32 mmoles) y Pd/C al 10% (30,0 mg) en MeOH (10,0 ml). El matraz se llenó con hidrógeno y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla reactiva se filtró a través de Celite, se destiló a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de (1-(8-hidroxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (40,0 mg, 34%).

LC/MS ESI (+): 372 (M+1)

(c) Síntesis de 1-(8-(difluorometoxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

Se disolvió (1-(8-hidroxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (20,0 mg, 0,05 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (0,7 ml) y se añadió KOH (60,0 mg, 1,08 mmoles) disuelto en agua (0,7 ml) a la solución, y luego se agregó (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (60,0 µl, 0,32 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida y se disolvió en DCM (1,0 ml), sin purificación adicional, y luego se añadió TFA (0,2 ml) a la misma. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-(difluorometoxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (10,0 mg, 17%).

LC/MS ESI (+): 322 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ: 9,79 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,24-6,75 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,43 (s, 3H)

**Ejemplo 60****Síntesis de 8-cloro-7-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

Se disolvió 7,8-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (10,0 mg, 0,03 mmoles) y NaH (4,0 mg; al 60% en aceite, 0,12 mmoles) en MeOH (1,0 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un horno microondas a 60 W y 90°C durante una hora. La mezcla reactiva se destiló a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-7-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3,7 mg, 37%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 9,91 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 4,41 (m, 4H), 4,01 (m, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)

**Ejemplo 61****Síntesis de 8-cloro-7-metoxi-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

Se disolvió 4-(7,8-dicloropirido [2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,0 mg, 0,05 mmoles) obtenido a partir de 2,3,6,7-tetracloropirido[2,3-b]pirazina, al igual que en (c) hasta (e) del ejemplo 2, y NaH (9,0 mg; al 60% en aceite, 0,25 mmoles) en MeOH (1,0 ml). La mezcla se agitó en un horno microondas a 60 W y 90°C durante una hora y luego se destiló a presión reducida. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 4-(8-cloro-7-metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El 4-(8-cloro-7-metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo se disolvió en DCM (2,0 ml) y luego se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con TEA (pH = 7) y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-7-metoxi-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (9,0 mg, 60% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 320 (M+1), 322 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 9,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 2,94 (m, 4H)

**Ejemplo 62****Síntesis de 7,8-dicloro-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

Se disolvió 4-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,0 mg, 0,05 mmoles) en DCM (2,0 ml) y se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con TEA (pH = 7) y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 7,8-dicloro-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (14,0 mg, 92%).

LC/MS ESI (+): 324 (M+1), 326 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 10,01 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 5,00-4,00 (m, 4H), 2,95 (m, 4H)

**Ejemplo 63****Síntesis de 8-cloro-7-etoxi-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

Se disolvió 4-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,0 mg, 0,05 mmoles) y NaOEt (16,0 mg, 0,25 mmoles) en EtOH (1,0 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un horno

microondas a 60 W y 90°C durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se destiló a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido de color marfil de 4-(8-cloro-7-etoxipirido-[2,3-e][1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. El 4-(8-cloro-7-etoxipirido-[2,3-e][1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo se disolvió en DCM (2,0 ml) y se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con TEA (pH = 7) y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-7-etoxi-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (4,0 mg, 25% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 9,98 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 4,53 (q, 2H, J = 7,1Hz), 4,40 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 1,46 (t, 3H, J = 7,1Hz)

## 15 Ejemplo 64

### Síntesis de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 7,8-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (10,0 mg, 0,03 mmoles) y NaH (12,0 mg: al 60% en aceite, 0,30 mmoles) en CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (1,0 ml). La mezcla se agitó a continuación en un horno microondas a 60 W y 120°C durante una hora, se destiló a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 99:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3,51 mg, 29%).

LC/MS ESI (+): 402 (M+1), 404 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 9,93 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 5,14 (q, 2H, J = 8,9 Hz), 4,43 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H)

## 30 Ejemplo 65

### Síntesis de 1-(8-bromo-9-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

#### (a) Síntesis de 5-bromo-4-metilpiridin-2,3-diamina

Se añadió 5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-amina (700,0 mg, 3,02 mmoles), Fe (1.680,0 mg, 30,20 mmoles) y HCl conc. (50,0 µl) a EtOH (2,8 ml) y agua (0,7 ml). La suspensión se agitó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido marrón de 5-bromo-4-metilpiridin-2,3-diamina (550,0 mg, 90%).

LC/MS ESI (+): 202 (M+1), 204 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 7,37 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,12 (s, 3H)

#### (b) Síntesis de 7-bromo-8-metilpirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol

La mezcla de 5-bromo-4-metilpiridin-2,3-diamina (550,0 mg, 2,72 mmoles) y oxalato de dietilo (10,0 ml) se agitó a 100°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla reactiva y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 7-bromo-8-metilpirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol (595,0 mg, 85%).

LC/MS ESI (+): 256 (M+1), 258 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 12,40 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 2,45 (s, 3H)

#### (c) Síntesis de 7-bromo-2,3-dicloro-8-metilpirido[2,3-b]pirazina

La mezcla de 7-bromo-8-metilpirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol (560,0 mg, 2,19 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (5,0 ml) se agitó a 100°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente.

La mezcla reactiva se vertió en agua helada para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:n-Hex = 1:9) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido rojo de 7-bromo-2,3-dicloro-8-metilpirido[2,3-b]pirazina (365,0 mg, 54%).

LC/MS ESI (+): 292 (M+1), 294 (M+3), 296 (M+5)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 9,25 (s, 1H), 2,78 (s, 3H)

#### (d) Síntesis de (1-(7-bromo-2-cloro-8-metilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió TEA (72,0 µl, 0,51 mmoles) a la mezcla de 7-bromo-2,3-dicloro-8-metilpirido[2,3-b]pirazina (50,0 mg, 0,17 mmoles), hidrocioruro de azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (40,0 mg, 0,18 mmoles) y DCM (1,7 ml) a 0°C y

se agitó durante una hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido amarillo de (1-(7-bromo-2-cloro-8-metilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (58,0 mg, 76%).

LC/MS ESI (+): 442 (M+1), 444 (M+3)

5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,85 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,49-4,40 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,41 (s, 9H)

(e) Síntesis de (1-(8-bromo-9-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

10 Se añadió hidrazina monohidrato (20,0 μl, 0,63 mmoles) a una suspensión de (1-(7-bromo-2-cloro-8-metilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (56,0 mg, 0,13 mmoles) y EtOH (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón (1-(7-bromo-2-hidrazinil-8-metilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo no purificado se disolvió en ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) y se agitó a 85°C durante 3 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marrón pálido de (1-(8-bromo-9-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (25,0 mg, 45%).

LC/MS ESI (+): 448 (M+1), 450 (M+3)

(f) Síntesis de 1-(8-bromo-9-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-yl)-*N*-metilazetidín-3-amina

25 Se añadió TFA (0,4 ml) a la mezcla de (1-(8-bromo-9-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (25,0 mg, 0,06 mmoles) y DCM (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo y se formó un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido de color marfil de 1-(8-bromo-9-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-yl)-*N*-metilazetidín-3-amina (13,0 mg, 68%).

LC/MS ESI (+): 348 (M+1), 350 (M+3)

30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

### Ejemplo 66

#### Síntesis de 8-bromo-9-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

40 (a) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina

Se añadió TEA (72,0 μl, 0,51 mmoles) a la mezcla de 7-bromo-2,3-dicloro-8-metilpirido[2,3-*b*]pirazina (50,0 mg, 0,17 mmoles), *N*-metilpiperazina (20,0 μl, 0,18 mmoles) y DCM (1,7 ml) a 0°C, y se agitó durante una hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:5) sobre sílice de amina. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-bromo-2-cloro-8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina (50,0 mg, 82%).

LC/MS ESI (+): 356 (M+1), 358 (M+3), 360 (M+5)

45 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,96 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,55-2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H)

50 (b) Síntesis de 8-bromo-9-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

Se añadió hidrazina monohidrato (22,0 μl, 0,70 mmoles) a la suspensión de 7-bromo-2-cloro-8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina (50,0 mg, 0,14 mmoles) y EtOH (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se destiló a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-bromo-2-hidrazinil-8-metil-3-(4-metilpiperazina-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina. La 7-bromo-2-hidrazinil-8-metil-3-(4-metilpiperazina-1-il)pirido[2,3-*b*]pirazina se disolvió sin purificar en ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) y luego se agitó a 85°C durante 3 horas. La mezcla reactiva se enfrió luego a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-bromo-9-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (24,0 mg, 47%).

LC/MS ESI (+): 362 (M+1), 364 (M+3)

60 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,85 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 4,60-4,30 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H)

### Ejemplo 67

**Síntesis de 1-(8,9-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina**(a) Síntesis de N-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida

Se disolvió 4-cloropiridin-2-amina (1.500,0 mg, 11,70 mmoles) en piridina (6,0 ml) y se añadió lentamente cloruro de pivaloilo (2,2 ml, 17,50 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 90:10 hasta 80:20) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de N-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida (2.460,0 mg, 99%).

LC/MS ESI (+): 213 (M+1), 215 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,12 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 1,23 (s, 9H)

(b) Síntesis de N-(4,5-dicloropiridin-2-il)pivalamida

Se disolvió N-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida (2.160,0 mg, 10,16 mmoles) y N-clorosuccinimida (6781,0 mg, 50,78 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (100,0 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100,0 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 90:10) sobre sílice. Las fracciones que comprendían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de N-(4,5-dicloropiridin-2-il)pivalamida (1.990,0 mg, 79%).

LC/MS ESI (+): 247 (M+1), 249 (M+3), 251 (M+5)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,29 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 1,23 (s, 9H)

(c) Síntesis de 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina

Se añadió lentamente N-(4,5-dicloropiridin-2-il)pivalamida (1.990,0 mg, 8,05 mmoles) y se disolvió en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (11,0 ml) a 10°C, y luego se añadió lentamente HNO<sub>3</sub> conc./H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (332,0 µl/415,0 µl) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se vertió en agua helada, se alcalinizó con solución acuosa de NaOH 1 N (pH = 9) y luego se extrajo con EtOAc (200,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 90:10 hasta 80:20) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (548,0 mg, 32%).

LC/MS ESI (+): 208 (M+1), 210 (M+3), 212 (M+5)

(d) Síntesis de 4,5-dicloropiridin-2,3-diamina

Se añadió 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (548,0 mg, 2,63 mmoles), polvo de Zn (1.274,0 mg, 19,50 mmoles) y CaCl<sub>2</sub> anhidro (1.578,0 mg, 14,20 mmoles) a EtOH al 95% (20,0 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante una hora. La mezcla reactiva se filtró a través de Celite y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto sólido marrón de 4,5-dicloropiridin-2,3-diamina.

LC/MS ESI (+): 178 (M+1), 180 (M+3), 182 (M+5)

(e) Síntesis de 2,3,7,8-tetracloropirido[2,3-b]pirazina

Se añadió 4,5-dicloropiridin-2,3-diamina no purificada a oxalato de dietilo (10,0 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marrón claro de 7,8-dicloropirido[2,3-b]pirazin-2,3(1H, 4H)-diona. La mezcla de 7,8-dicloropirido[2,3-b]pirazin-2,3(1H, 4H)-diona no purificada y POCl<sub>3</sub> (10,0 ml) se agitó a 130°C durante 48 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 2,3,7,8-tetracloropirido[2,3-b]pirazina (290,0 mg, 41% en 3 etapas).

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,35 (s, 1H)

(f) Síntesis de metil(1-(2,7,8-tricloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió 2,3,7,8-tetracloropirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,37 mmoles) y TEA (0,3 ml, 1,85 mmoles) en DCM (8,0 ml) y se añadió lentamente hidrocioruro de azetidín-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (83,0 mg, 0,37 mmoles) diluido en DCM (2,0 ml) y TEA (0,3 ml, 1,85 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se vertió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y luego se extrajo con DCM (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el



producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido marrón de metil(1-(2,7,8-tricloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *tert*-butilo.  
LC/MS ESI (+): 418 (M+1), 420 (M+3)

5 (g) Síntesis de (1-(7,8-dicloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió metil(1-(2,7,8-tricloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)carbamato de *tert*-butilo sin purificar e hidrazina monohidrato (46,0 mg, 0,93 mmoles) en EtOH (3,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se destiló a presión reducida para dar (1-(7,8-dicloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo.  
LC/MS ESI (+): 414 (M+1), 416 (M+3)

15 (h) Síntesis de (1-(8,9-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

La mezcla de (1-(7,8-dicloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo sin purificar y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 80°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener (1-(8,9-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo.  
LC/MS ESI (+): 424 (M+1), 426 (M+3)

20 (i) Síntesis de 1-(8,9-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se disolvió (1-(8,9-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo, sin purificar, en DCM (2,0 ml) y se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se destiló a presión reducida. El residuo se neutralizó con TEA y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(8,9-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (3,5 mg, 3% en 4 etapas).  
LC/MS ESI (+): 324 (M+1), 326 (M+3)  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,30 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,30 (s, 3H)

**Ejemplo 68**

35 **Síntesis de hidrocloreto de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

Se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas la mezcla de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (200,0 mg, 0,60 mmoles) y solución 4 N de HCl en dioxano (10,0 ml). El sólido formado se filtró y después se secó para obtener un compuesto sólido blanco de hidrocloreto de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (200,0 mg, 90%).  
LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336(M+3)  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,0 (s, 1H), 9,69 (bs, 2H), 9,00 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,20~4,80 (m, 2H), 4,70~4,40 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 2,64(m, 3H)

45 **Ejemplo 69**

**Síntesis de hidrocloreto de 1-(8-bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

Se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (190,0 mg, 0,57 mmoles) y una solución 4 N de HCl en dioxano (5,0 ml). Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de hidrocloreto de 1-(8-bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (210,0 mg, 99%).  
LC/MS ESI (+): 335 (M+1), 337 (M+3)  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,77 (bs, 2H), 9,00 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,88 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,10-4,90 (m, 2H), 4,75-4,45 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 2,66 (s, 3H)

**Ejemplo 70**

60 **Síntesis de 8-cloro-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

(a) Síntesis de 2,7-dicloro-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,43 mmoles) y TEA (0,6 ml, 4,26 mmoles) en DCM (3,0 ml) y se añadió lentamente 2-metiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol (59,1 mg, 0,47 mmoles) diluido en DCM (1,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, luego se concentró y se purificó por

cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 2,7-dicloro-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina (72,0 mg, 52%).  
LC/MS ESI (+): 324 (M+1), 326 (M+3)

5

(b) Síntesis de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrole-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,7-dicloro-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina (72,0 mg, 0,22 mmoles) e hidrazina monohidrato (32,0 µl, 0,67 mmoles) en EtOH (3,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se formó un sólido. El sólido formado se filtró para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrole-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina (71,0 mg, 100%).  
LC/MS ESI (+): 320 (M+1), 322 (M+3)

10

(c) Síntesis de 8-cloro-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La mezcla de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrole-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina (71,0 mg, 0,22 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (3,0 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-cloro-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (20,0 mg, 27%).  
LC/MS ESI (+): 330 (M+1), 332 (M+3)  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,14 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,70-4,58 (m, 2H), 4,23-4,02 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 4H), 2,34 (s, 3H)

15

20

25

**Ejemplo 71**

**Síntesis de 8-bromo-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

(a) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,36 mmoles) y TEA (0,5 ml, 3,58 mmoles) en DCM (3,0 ml) y se añadió lentamente 2-metiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol(49,6 mg, 0,39 mmoles) diluido en DCM (1,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-bromo-2-cloro-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina (63,0 mg, 48%).  
LC/MS ESI (+): 368 (M+1), 370 (M+3)

35

40

(b) Síntesis de 7-bromo-2-hidrazinil-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 7-bromo-2-cloro-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina (63,0 mg, 0,17 mmoles) e hidrazina monohidrato (25,0 µl, 0,51 mmoles) en EtOH (3,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas para formar un sólido. El sólido filtrado se filtró para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-bromo-2-hidrazinil-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina (62,0 mg, 100%).  
LC/MS ESI (+): 364 (M+1), 366 (M+3)

45

(c) Síntesis de 8-bromo-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La mezcla de 7-bromo-2-hidrazinil-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-b]pirazina (62,0 mg, 0,17 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (3,0 ml) se agitó a 90°C durante 6 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex:MeOH = 4:4:1) sobre sílice de amina. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-bromo-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (11,0 mg, 16%).  
LC/MS ESI (+): 374 (M+1), 376 (M+3)  
RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,17 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,73-4,55 (m, 2H), 4,22-3,98 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 2,32 (s, 3H)

50

55

60

**Ejemplo 72**

**Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)carbamato de *tert*-butilo

65

Se añadió hidrocloreuro de (3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo (43,0 mg, 0,23 mmoles) y TEA (0,8 ml, 0,54 mmoles) a la mezcla de 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-*b*]pirazina (50,0 mg, 0,18 mmoles) y DCM (1,8 ml) a 0°C y luego se agitó durante una hora. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo.

5 LC/MS ESI (+): 428 (M+1), 430 (M+3)

(b) Síntesis de (1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo

10 Se añadió hidrazina monohidrato (28,0 µl, 0,90 mmoles) a la suspensión de (1-(7-bromo-2-cloropirido [2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo no purificado y EtOH (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo.

LC/MS ESI (+): 424 (M+1), 426 (M+3)

15 (c) Síntesis de (1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo

La suspensión de (1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo no purificado y ortoformiato de trimetilo (3,0 ml) se agitó a 90°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se redujo la presión para obtener un compuesto sólido de color marrón pálido de (1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo (25,0 mg, 32% en 3 etapas).

20 LC/MS ESI (+): 434 (M+1), 436 (M+3)

(d) Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-amina

25 Se disolvió (1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo (25,0 mg, 0,06 mmoles) en DCM (0,6 ml), y se añadió TFA (0,4 ml) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido marrón de 1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-amina (9,0 mg, 47%).

30 LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 9,95 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,58 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 2H), 2,40 (bs, 2H), 1,43 (s, 3H)

### 35 Ejemplo 73

**Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-N ,3-dimetilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo

40 Se disolvió hidrocloreuro de (3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo (400,0 mg, 1,80 mmoles) en DCM (9,0 ml) y se añadió cloroformiato de bencilo (0,8 ml, 5,39 mmoles) y TEA (1,3 ml, 9,00 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:4) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido blanco de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo (680,0 mg, 99%).

45 LC/MS ESI (+): 321 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,38-7,30 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,76 (bs, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,90-3,75 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,44 (m, 9H)

50 (b) Síntesis de 3-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo (676,0 mg, 2,11 mmoles) en THF (21,0 ml) y se añadió NaH (110,0 mg, 2,74 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó durante 10 minutos y luego se añadió Mel (0,2 ml, 3,17 mmoles) a la misma, y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se dejó reaccionar a 50°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:7) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto líquido incoloro y pegajoso de 3-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo (180,0 mg, 26%).

55 LC/MS ESI (+): 335 (M+1)

60 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,40-7,30 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,45 (m, 9H)

(c) Síntesis de metil(3-metilazetidín-3-il)carbamató de *terc*-butilo

65 Se disolvió 3-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo (180,0 mg, 0,54 mmoles) en MeOH (2,0 ml) y se añadió Pd/C al 10% (18,0 mg) a la solución. El matraz se llenó con hidrógeno y se agitó durante

12 horas. La mezcla reactiva se filtró a través de Celite y se destiló a presión reducida para obtener un compuesto líquido pegajoso incoloro de metil(3-metilazetidín-3-il)carbamato de *tert*-butilo (50,0 mg, 46%).  
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 3,85-3,75 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,44 (m, 9H)

5 (d) Síntesis de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se añadió TEA (90,0 µl, 0,65 mmoles) a 0°C a una mezcla de metil(3-metilazetidín-3-il)carbamato de *tert*-butilo (47,0 mg, 0,24 mmoles), 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-*b*]pirazina (60,0 mg, 0,22 mmoles) y DCM (2,2 ml), y se agitó durante una hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (10,0 mg, 11%).  
LC/MS ESI (+): 442 (M+1), 444 (M+3)

15 (e) Síntesis de (1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (10,0 mg, 0,02 mmoles) en EtOH (1,0 ml) y se añadió hidrazina monohidrato (3,5 µl, 0,11 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo.  
LC/MS ESI (+): 438 (M+1), 440 (M+3)

25 (f) Síntesis de (1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió (1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metilazetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo, sin purificar, en ortoformiato de trimetilo (1,0 ml) y se agitó a 80°C durante una hora. La mezcla reactiva se enfrió luego a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida para obtener un compuesto amarillo atípico de (1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo.  
LC/MS ESI (+): 448 (M+1), 450 (M+3)

30 (g) Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-*N*,3-dimetilazetidín-3-amina

Se disolvió (1-(8-bromo-pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo no purificado en una solución 4 N de HCl en dioxano y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:60) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-*N*,3-dimetilazetidín-3-amina (3,0 mg, 38% en 3 etapas).  
LC/MS ESI (+): 348 (M+1), 350 (M+3)  
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,95 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,60-4,40 (m, 2H), 4,18-3,96 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,41 (s, 3H)

45 **Ejemplo 74**

**Síntesis de 8-bromo-4-(hexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina**

(a) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-3-(hexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)pirido[2,3-*b*]pirazina

50 Se hizo reaccionar 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-*b*]pirazina (206,0 mg, 0,74 mmoles) y octahidropirrolol[1,2-*a*]pirazina (102,0 mg, 0,81 mmoles) de la misma manera que en el ejemplo 24 (a) para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-bromo-2-cloro-3-(hexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)pirido[2,3-*b*]pirazina (180,0 mg, 66%).  
LC/MS ESI (+): 370 (M+1), 372 (M+3)  
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,93 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,46 (m, 2H), 3,15 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,89 (m, 3H), 1,57 (m, 1H)

(b) Síntesis de 8-bromo-4-(hexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

60 Se disolvió 7-bromo-2-cloro-3-(hexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)pirido[2,3-*b*]pirazina (100,0 mg, 0,36 mmoles) e hidrazina monohidrato (0,028 ml, 0,90 mmoles) en EtOH (8,0 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 12 horas. Se añadió Et<sub>2</sub>O/EtOH para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto amarillo de 7-bromo-3-(hexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazina. La mezcla de 7-bromo-3-(hexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazina (60,0 mg, 0,17 mmoles), sin purificar, y ortoformiato de trimetilo (1,0 ml) se agitó a 80°C durante 1,5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente.  
65 Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener

un compuesto sólido marrón de 8-bromo-4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (35,0 mg, 26% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 374 (M+1), 376 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,16 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,40 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,55 (m, 1H)

### Ejemplo 75

#### Síntesis de 4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

##### (a) Síntesis de 2-cloro-3-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-7-yodopirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,3-dicloro-7-yodopirido[2,3-b]pirazina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y TEA (213,0 µl, 1,53 mmoles) en DCM (2,0 ml) y se añadió octahidropirrol[1,2-a]pirazina (19,0 mg, 0,15 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a 0°C durante una hora, luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 3:97) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 2-cloro-3-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-7-yodopirido[2,3-b]pirazina (38,0 mg, 58%).

LC/MS ESI (+): 416 (M+1), 418 (M+3)

##### (b) Síntesis de 3-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-2-hidrazinil-7-yodopirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2-cloro-3-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-7-yodopirido[2,3-b]pirazina (38,0 mg, 0,09 mmoles) e hidrazina monohidrato (6,7 µl, 0,14 mmoles) en EtOH (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para formar un sólido, y el sólido formado se filtró para dar un compuesto sólido amarillo de 3-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-2-hidrazinil-7-yodopirido[2,3-b]pirazina (37,5 mg, 100%).

LC/MS ESI (+): 412 (M+1)

##### (c) Síntesis de 4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La mezcla de 3-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-2-hidrazinil-7-yodopirido[2,3-b]pirazina (39,4 mg, 0,10 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (9,0 mg, 26%).

LC/MS ESI (+): 422 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,01 (s, 1H), 9,01 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,18-5,25 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,08-2,87 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,45 (m, 1H)

### Ejemplo 76

#### Síntesis de 8-cloro-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

##### (a) Síntesis de 2,7-dicloro-3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se hizo reaccionar 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (70,0 mg, 0,30 mmoles) con 1-ciclopropilpiperazina (59,7 mg, 0,30 mmoles) de la misma manera que en el ejemplo 2 (c) para obtener amarillo compuesto sólido de 2,7-dicloro-3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (59,5 mg, 61%).

LC/MS ESI (+): 324 (M+1), 326 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,93 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 3,59 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 1,71 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,39 (m, 2H)

##### (b) Síntesis de 7-cloro-3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina

Se hizo reaccionar 2,7-dicloro-3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (56,7 mg, 0,17 mmoles) con hidrazina monohidrato (14,0 µl, 0,43 mmoles) del mismo modo que en el ejemplo 2 (d) para obtener un compuesto sólido naranja de 7-cloro-3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina (50,0 mg, 100%).

LC/MS ESI (+): 320 (M+1), 322 (M+3)

##### (c) Síntesis de 8-cloro-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se hizo reaccionar 7-cloro-3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina (64,0 mg, 0,14 mmoles) con ortoformiato de trimetilo (2,0 ml) a 85°C durante 2 horas, de la misma manera que en el ejemplo 2 (e), para obtener compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (40,6 mg, 62%).

LC/MS ESI (+): 330 (M+1), 332 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 10,01 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,80-3,93 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,40 (m, 2H)

## 5 Ejemplo 77

### Síntesis de 4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

#### (a) Síntesis de (1S,4S)-5-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo

10 A 0°C se añadió TEA (0,2 ml, 1,28 mmoles) a una mezcla de 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,43 mmoles), (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo (89,0 mg, 0,45 mmoles) en DCM (4,3 ml), y luego se agitó durante 3 horas. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:5) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (1S,4S)-5-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo (120,0 mg, 71%).

LC/MS ESI (+): 396 (M+1), 398 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,79 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 5,30 (m, 1H), 4,78-4,55 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,95-3,63 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,56 (m, 9H)

20 (b) Síntesis de (1S,4S)-5-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo

25 Se añadió hidrazina monohidrato (48,0 µl, 1,51 mmoles) a la suspensión de (1S,4S)-5-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo (120,0 mg, 0,30 mmoles) y EtOH (1,5 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se añadió Et<sub>2</sub>O para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida. Se añadió ortoformiato de trimetilo (3,0 ml) al sólido formado. La mezcla se agitó a 85°C durante una hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1S,4S)-5-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo (91,0 mg, 83%).

LC/MS ESI (+): 402 (M+1), 404 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,98 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 6,27 (s, 0,7H), 5,27 (s, 0,3H), 4,57 (m, 1H), 4,24 (m, 0,7H), 3,80 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 1,3H), 2,20-1,98 (m, 2H), 1,38-1,49 (m, 9H)

35 (c) Síntesis de 4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

40 Se añadió TFA (0,8 ml) a la mezcla de (1S,4S)-5-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo (90,0 mg, 0,22 mmoles) y DCM (1,2 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:60) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de 4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (58,0 mg, 85%).

LC/MS ESI (+): 302 (M+1), 304 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,96 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,19 (s, 0,7H), 5,17 (s, 0,3H), 4,16 (s, 0,7H), 3,78 (s, 1H), 3,70 (m, 1,3H), 3,12-2,80 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 2H)

## 50 Ejemplo 78

### Síntesis of 8-cloro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

55 Se añadió formaldehído al 37% (28,0 µl, 0,38 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> (14,0 mg, 0,38 mmoles) a la suspensión de 4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (38,0 mg, 0,13 mmoles) y MeOH (1,3 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se destiló a presión reducida. Se añadió EtOAc y agua al residuo, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:60) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron, y luego se añadió DCM/Et<sub>2</sub>O a las mismas para formar un sólido. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (20,0 mg, 50%).

LC/MS ESI (+): 316 (M+1), 318 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,96 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 6,13 (s, 0,7H), 5,13 (s, 0,3H), 4,40 (m, 0,3H), 4,04 (m, 0,3H), 3,88 (m, 0,7H), 3,60 (m, 1,7H), 2,97 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,08-1,80 (m, 2H)

65 Ejemplo 79

**Síntesis of 8-cloro-4-(1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**(a) Síntesis de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido [2,3-b]pirazina (70,0 mg, 0,30 mmoles) en DCM (3,0 ml) y luego se añadió 1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo (60,0 µl, 0,30 mmoles) y TEA (135,0 µl, 0,90 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (n-Hex:EtOAc = 3:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto líquido amarillo de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo (85,0 mg, 71%).

LC/MS ESI (+): 398 (M+1), 400 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,82 (d, 1H, J = 2,67 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,67 Hz), 4,15-3,92 (m, 4H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,57-3,38 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

(b) Síntesis de 4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió hidrazina monohidrato (6,5 µl, 0,60 mmoles) a la mezcla de 4-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo (82,0 mg, 0,20 mmoles) y EtOH (2,0 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla reactiva se diluyó en Et<sub>2</sub>O, y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido amarillo 4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo

LC/MS ESI (+): 394 (M+1), 396 (M+3)

(c) Síntesis de 8-cloro-4-(1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La mezcla de 4-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo no purificado y ortoformiato de trimetilo (1,1 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. Se disolvió 4-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo sin purificar en DCM (1,0 ml) y se añadió lentamente a la solución TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-cloro-4-(1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (28,0 mg, 35% en 3 etapas).

LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,14 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,84-4,72 (m, 2H), 4,28-4,17 (m, 2H), 3,21 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,12-2,02 (m, 2H)

**Ejemplo 80****Síntesis of 8-cloro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**(a) Síntesis de 2,7-dicloro-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (50,0 mg, 0,21 mmoles) en DCM (2,0 ml) y luego se añadió 1-metil-1,4-diazepano (26,1 µl, 0,21 mmoles) y TEA (94,7 µl, 0,63 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluyó en DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido marrón de 2,7-dicloro-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (42,0 mg, 64%).

LC/MS ESI (+): 312 (M+1), 314 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,80 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 4,09-4,03 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25-2,13 (m, 2H)

(b) Síntesis de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Se añadió hidrazina monohidrato (3,9 µl, 0,36 mmoles) a la mezcla de 2,7-dicloro-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (38,5 mg, 0,12 mmoles) y EtOH (1,2 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla reactiva se diluyó con Et<sub>2</sub>O, y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido amarillo no purificado de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-b]pirazina.

LC/MS ESI (+): 308 (M+1), 310 (M+3)

(c) Síntesis de 8-cloro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La mezcla de 7-cloro-2-hidrazinil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-b]pirazina sin purificar y ortoformiato de trimetilo (0,7 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-cloro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (16,0 mg, 42% en 2 etapas).  
 LC/MS ESI (+): 318 (M+1), 320 (M+3)  
 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,14 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,87-4,74 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H)

### Ejemplo 81

#### Síntesis de (R)-1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidin-3-amina

##### (a) Síntesis de (R)-1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (70,0 mg, 0,25 mmoles) y TEA (175,0 µl, 1,26 mmoles) en DCM (1,0 ml), y se añadió (R)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (55,2 mg, 0,28 mmoles) disuelto en DCM (0,5 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a 0°C durante 12 horas y luego se concentró para obtener (R)-1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (111,1 mg, 100%).  
 LC/MS ESI (+): 442 (M+1), 444 (M+3)

##### (b) Síntesis de (R)-1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió (R)-1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (111,1 mg, 0,25 mmoles) e hidracina monohidrato (25,0 µl, 0,50 mmoles) en EtOH (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para formar un sólido, y el sólido formado se filtró para obtener un compuesto sólido amarillo de (R)-1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (110,0 mg, 100%).  
 LC/MS ESI (+): 438 (M+1), 440 (M+3)

##### (c) Síntesis de (R)-1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo

La mezcla de (R)-1-(7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (110,0 mg, 0,25 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (1,0 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se concentró y luego se purificó en primer lugar por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice, y en segundo lugar se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 50:50) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (R)-1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (40,0 mg, 36%).  
 LC/MS ESI (+): 448 (M+1), 450 (M+3)

##### (d) Síntesis de (R)-1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidin-3-amina

Se disolvió (R)-1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (40,0 mg, 0,09 mmoles) en DCM (1,0 ml) y se añadió TFA (0,4 ml) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido amarillo de (R)-1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (20,7 mg, 67%).  
 LC/MS ESI (+): 348 (M+1), 350 (M+3)  
 RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,98 (s, 1H), 8,89 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,36-4,20 (m, 2H), 3,81-3,61 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11-1,86 (m, 3H)

### Ejemplo 82

#### Síntesis de 8-cloro-4-(hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

##### (a) Síntesis 6-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (150,0 mg, 0,64 mmoles) en DCM (6,0 ml) y luego se añadió octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (151,0 mg, 0,67 mmoles) y TEA (288,0 µl, 1,92 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluyó en DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 3:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 6-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (173,0 mg, 61%).  
 LC/MS ESI (+): 424(M+1), 426(M+3)



RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,81 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,69 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,38-1,26 (m, 2H)

(b) Síntesis 6-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)octahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió hidrazina monohidrato (37,7 µl, 1,20 mmoles) a la mezcla de 6-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)octahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170,0 mg, 0,40 mmoles) y EtOH (4,0 ml), y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla reactiva se diluyó en Et<sub>2</sub>O y se agitó a temperatura ambiente durante una hora para formar un sólido. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para dar un compuesto sólido amarillo de 6-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)octahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

LC/MS ESI (+): 420 (M+1), 422 (M+3)

(c) Síntesis 6-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)octahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

La mezcla de 6-(7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)octahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo no purificado y ortoformiato de trimetilo (4,0 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex: EtOAc = 3:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido de color amarillo de 6-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)octahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (79,0 mg, 46% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 430 (M+1), 432 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,16 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,91 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,35-4,00 (m, 3H), 3,94-3,71 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,91-1,68 (m, 2H), 1,62-1,31 (m, 11H)

(d) Síntesis de 8-cloro-4-(hexahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(2H-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 6-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)octahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (76,0 mg, 0,17 mmoles) en DCM (2,0 ml) y se añadió lentamente TFA (126,0 µl, 1,70 mmoles) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 8-cloro-4-(hexahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(2H-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (51,0 mg, 91%).

LC/MS ESI (+): 330 (M+1), 332 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,95 (s, 1H), 8,77 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,53-4,41 (m, 1H), 4,27-4,10 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 1,84-1,35 (m, 4H)

**Ejemplo 83**

**Síntesis de 8-cloro-4-(1-metilhexahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(2H-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

se disolvió 8-cloro-4-(hexahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(2H-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (35,0 mg, 0,10 mmoles) en MeOH (0,7 ml) y se añadió formaldehído al 37% (40,5 mg, 0,50 mmoles) disuelto en MeOH (0,3 ml) a la solución a 0°C, y luego NaBH<sub>4</sub> (18,9 mg, 0,50 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla reactiva se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó luego con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido marrón de 8-cloro-4-(1-metilhexahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(2H-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (7,4 mg, 22%)

LC/MS ESI (+): 344 (M+1), 346 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,15 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,06 (m, 0,4H), 4,69-4,60 (m, 0,6H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,19 (m, 0,4H), 4,03 (m, 1H), 3,80 (m, 0,6H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,67-2,47 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,95-1,55 (m, 4H)

**Ejemplo 84**

**Síntesis de 1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,N-dimetilazetidín-3-amina**

Se añadió NaBH<sub>4</sub> (29,0 mg, 0,77 mmoles) a la suspensión de 1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (74,0 mg, 0,26 mmoles), formaldehído al 37% (29,0 µl, 0,38 mmoles) y MeOH (2,5 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y se le añadieron EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:100) sobre sílice aminada. Las fracciones que

contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N,N*-dimetilazetidín-3-amina (12,0 mg, 16%).

LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,95 (s, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,81 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,18 (s, 6H)

### Ejemplo 85

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N,N*-dimetilazetidín-3-amina

Se añadió NaBH<sub>4</sub> (11,0 mg, 0,29 mmoles) a la suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (32,0 mg, 0,10 mmoles), formaldehído al 37% (11,0 μl, 0,14 mmoles) y MeOH (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se añadió EtOAc y agua a la misma, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:100) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N,N*-dimetilazetidín-3-amina (3,0 mg, 9%).

LC/MS ESI (+): 348 (M+1), 350 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,95 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,81 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,18 (s, 6H)

### Ejemplo 86

#### Síntesis de ácido (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbámico

La 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina obtenida a partir de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (13.000,0 mg, 30,3 mmoles), del mismo modo que en el ejemplo 3 (e) hasta (f), se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 90:10) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de ácido (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbámico (56,0 mg, 0,5%).

LC/MS ESI (+): 378 (M+1), 380 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,97 (s, 1H), 9,03 (bs, 1H), 8,95 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,40~4,30 (m, 2H), 4,10~4,00 (m, 1H), 3,90~3,80 (m, 2H), 2,89 (m, 3H)

### Ejemplo 87

#### Síntesis de 2-((8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)amino)etanol

##### (a) Síntesis de 2-((2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)etanol

Se disolvió 2,3,7-tricloropirido[2,3-b]pirazina (500,0 mg, 2,14 mmoles) en DCM (20,0 ml) y etanolamina (135,0 μl, 2,25 mmoles) y se añadió TEA (965,0 μl, 6,42 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó en DCM y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido marrón no purificado de 2-((2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)etanol.

LC/MS ESI (+): 259 (M+1), 261 (M+3)

##### (b) Síntesis de 2-((7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)etanol

Se añadió hidrazina monohidrato (276,0 μL, 8,79 mmoles) a la mezcla de 2-((2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)etanol no purificado y EtOH (30,0 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla reactiva se diluyó con Et<sub>2</sub>O y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido marrón no purificado de 2-((7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)etanol.

LC/MS ESI (+): 255 (M+1), 257 (M+3)

##### (c) Síntesis de 2-((8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)amino)etanol

La mezcla de 2-((7-cloro-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)etanol y ortoformiato de trimetilo no purificado (16,0 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida y luego se disolvió en MeOH. Se añadió EtOAc a la mezcla y la mezcla se diluyó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (20,0 ml) al residuo y se agitó durante una hora. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 2-((8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)amino)etanol (82,0 mg, 14% en 3 etapas).

LC/MS ESI (+): 265 (M+1), 267 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 9,93 (s, 1H), 8,82 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,64-8,58 (brs, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,84 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 4H)

### Ejemplo 88

#### Síntesis de 1-(8-cloroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

(a) Síntesis de 1-(7-cloro-2-((2,2-dietoxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió 1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (180,0 mg, 0,47 mmoles) en 2,2-dietoxietanamina (2,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se añadió disolvente EtOAc a la solución. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(7-cloro-2-((2,2-dietoxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

(b) Síntesis de 1-(8-cloroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

Se disolvió 1-(7-cloro-2-((2,2-dietoxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)-azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo no purificado (225,1 mg, 0,47 mmoles) y ácido 4-metilbenceno sulfónico (1.160,0 mg, 6,08 mmoles) en IPA (3,0 ml), se agitó a 100°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla reactiva. La solución resultante se alcalinizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 9) y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-cloroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (70,0 mg, 52%).

LC/MS ESI (+): 289 (M+1), 291 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,53 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 5,12-4,13 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 2,49 (s, 3H)

### Ejemplo 89

#### Síntesis de 1-(8-bromoimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

(a) Síntesis de 1-(7-bromo-2-((2,2-dietoxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió 1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (177,0 mg, 0,41 mmoles) en 2,2-dietoxietanamina (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente EtOAc se añadió después a la mezcla reactiva y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(7-bromo-2-((2,2-dietoxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

(b) Síntesis de 1-(8-bromoimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

Se disolvió 1-(7-bromo-2-((2,2-dietoxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo no purificado (215,0 mg, 0,41 mmoles) y ácido 4-metilbenceno sulfónico (1.020,0 mg, 5,36 mmoles) en IPA (3,0 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla reactiva y se alcalinizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 9) y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-bromoimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (65,0 mg, 47%).

LC/MS ESI (+): 333 (M+1), 335 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,60 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 5,08-4,20 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 2,48 (s, 3H)

### Ejemplo 90

#### Síntesis de 1-(8-cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidín-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

(a) Síntesis de 2,5-dicloronicotinato de metilo

Se disolvió ácido 2,5-dicloronicotínico (2.150,0 mg, 11,20 mmoles) en una solución mixta de DCM (10,0 ml) y MeOH (5,0 ml), y se añadió lentamente trimetilsilildiazometano (2,0 M en hexano) (11,2 ml, 22,40 mmoles) a la misma a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:9) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto

se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido blanco de 2,5-dicloronicotinato de metilo (2020,0 mg, 87%).

LC/MS ESI (+): 206 (M+1)

5 (b) Síntesis de 5-cloro-2-((4-metoxibencil)amino)nicotinato de metilo

Se añadió EtOH (30,0 ml) a 2,5-dicloronicotinato de metilo (2.020,0 mg, 9,79 mmoles) y luego se añadió a la solución 4-metoxibencilamina (2,6 ml, 19,60 mmoles). La mezcla se agitó a 65°C durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:9) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto líquido incoloro de 5-cloro-2-((4-metoxibencil)amino)nicotinato de metilo (840,0 mg, 28%).  
LC/MS ESI (+): 307 (M+1)

15 (c) Síntesis de 6-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona

Se disolvió 5-cloro-2-((4-metoxibencil)amino)nicotinato de metilo (205,0 mg, 0,67 mmoles) en 1,4-dioxano (3,0 ml), y se añadió lentamente difosgeno (120,0 µl, 1,01 mmoles) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó a 110°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se destiló luego a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (5,0 ml), se destiló de nuevo a presión reducida y luego se secó para obtener un compuesto sólido amarillo pálido de 6-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona.  
LC/MS ESI (+): 319 (M+1)

25 (d) Síntesis de 6-cloro-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-nitro-1,8-naftilidín-2(1H)-ona

Se añadió DMA (3,0 ml) a NaH (40,4 mg: al 60% en aceite, 1,01 mmoles), y luego se agregó nitroacetato de etilo (110,0 µl, 1,01 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de 6-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona en DMA (1,0 ml) se agregó lentamente a la mezcla reactiva a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó a 110°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se destiló a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (5,0 ml) y se destiló a presión reducida. El sólido formado se agitó en una mezcla de DCM y Et<sub>2</sub>O y luego se filtró para obtener un compuesto sólido amarillo oscuro de 6-cloro-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-nitro-1,8-naftilidín-2(1H)-ona (232,0 mg, 95% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 362 (M+1)

35 (e) Síntesis de 8-cloro-5-(4-metoxibencil)-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidín-4(5H)-ona

La mezcla de 6-cloro-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-nitro-1,8-naftilidín-2(1H)-ona (200,0 mg, 0,55 mmoles), Zn (220,0 mg, 3,36 mmoles), anhídrido ácido acético (2,7 ml, 28,30 mmoles) y ácido acético (4,0 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, se le añadió TEA (0,5 ml) y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:1) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 8-cloro-5-(4-metoxibencil)-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidín-4(5H)-ona (108,0 mg, 52%).  
LC/MS ESI (+): 356 (M+1)

45 (f) Síntesis de 4,8-dicloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina

Se disolvió 8-cloro-5-(4-metoxibencil)-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidín-4(5H)-ona (108,0 mg, 0,30 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (2,0 ml) y la mezcla se agitó a 140°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se enfrió a 0°C, se vertió en una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> con trozos de hielo y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:3) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido de color amarillo pálido de 4,8-dicloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina (42,0 mg, 54%).

LC/MS ESI (+): 254 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,04 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 2,85 (s, 3H)

55 g) Síntesis de (1-(8-cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidín-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió DMF (2,0 ml) a 4,8-dicloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina (19,4 mg, 0,08 mmoles) y a continuación se agregó hidrocloreuro de azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (26,0 mg, 0,12 mmoles) y TEA (30,0 µl, 0,23 mmoles). La mezcla reactiva se agitó durante 6 horas y se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:2) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color amarillo pálido de (1-(8-cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidín-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (30,0 mg, 97%).

LC/MS ESI (+): 404 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,73 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 5,41-4,91 (m, 1H), 4,82-4,68 (m, 2H), 4,59-4,47 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)

**Ejemplo 91****Síntesis de 1-(8-cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina**

Se disolvió (1-(8-cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,07 mmoles) en DCM (2,0 ml) y se añadió TFA (1,0 ml, 13,50 mmoles) a la solución. La mezcla se agitó durante 6 horas. La mezcla reactiva se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:50) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo pálido de 1-(8-cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (20,3 mg, 87%).

LC/MS ESI (+): 304 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,71 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)

**Ejemplo 92****Síntesis de 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)oxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina**

Se añadió 4,8-dicloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina (10,0 mg, 0,04 mmoles) a DMF (1,0 ml) y se agregó N-metilpiperazina (26,0 mg, 0,12 mmoles) y TEA (30,0 μl, 0,23 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó durante 12 horas y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:10) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo pálido de 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)oxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina (7,9 mg, 83%).

LC/MS ESI (+): 318 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,72 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,51-4,28 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, 4H), 2,36 (s, 3H)

**Ejemplo 93****Síntesis de 1-(8-cloropirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de (1-(8-cloropirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió NaN<sub>3</sub> (122,0 mg, 1,87 mmoles) a la suspensión de (1-(2,7-dicloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (80,0 mg, 0,21 mmoles) y EtOH (2,1 ml). La mezcla reactiva se agitó a 70°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de (1-(8-cloropirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (75,0 mg, 93%).

LC/MS ESI (+): 391 (M+1), 393 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,88 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,21-4,85 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)

(b) Síntesis de 1-(8-cloropirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

Se añadió TFA (0,4 ml) a una mezcla de (1-(8-cloropirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (75,0 mg, 0,19 mmoles) y DCM (0,6 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:60) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-cloropirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (42,0 mg, 75%).

LC/MS ESI (+): 291 (M+1), 293 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,83 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,90 (m, 1H), 4,60-4,39 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,31 (s, 3H)

**Ejemplo 94****Síntesis de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazina**

Se añadió NaN<sub>3</sub> (55,0 mg, 0,85 mmoles) a la suspensión de 2,7-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (28,0 mg, 0,09 mmoles) y EtOH (1,0 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. A continuación se añadió agua a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido naranja de 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazina (21,0 mg, 75%).

LC/MS ESI (+): 305 (M+1), 307 (M+3)

RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 8,87 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,79 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,80-3,90 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)

### Ejemplo 95

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

(a) Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se añadió  $NaN_3$  (71,0 mg, 1,09 mmoles) a una suspensión de 1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (52,0 mg, 0,12 mmoles) y EtOH (1,2 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y luego se destiló a presión reducida. Se añadió agua a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para dar un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (45,0 mg, 85%).

LC/MS ESI (+): 435 (M+1), 437 (M+3)

RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 8,94 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,84 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,25-4,90 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,65-4,30 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,43 (s, 9H)

(b) Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

Se añadió TFA (0,4 ml) a la mezcla de 1-(8-bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (45,0 mg, 0,10 mmoles) y DCM (0,6 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:60) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido. El sólido formado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (28,0 mg, 80%).

LC/MS ESI (+): 335 (M+1), 337 (M+3)

RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 8,92 (bs, 1H), 8,81 (bs, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,31 (s, 3H)

### Ejemplo 96

#### Síntesis de 8-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazina

Se añadió  $NaN_3$  (50,0 mg, 0,76 mmoles) a la suspensión de 7-bromo-2-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (29,0 mg, 0,08 mmoles) y EtOH (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a 70°C durante 12 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. Se añadió agua a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto naranja sólido de 8-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazina (24,0 mg, 80%).

LC/MS ESI (+): 349 (M+1), 351 (M+3)

RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 8,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,85 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,65-4,05 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)

### Ejemplo 97

#### Síntesis de 1-(8-cloro-2-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina

(a) Síntesis de 5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina

Se disolvió 5-cloro-3-fluoropiridin-2-amina (500,0 mg, 3,41 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,5 ml) y se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (406,1 mg, 1,71 mmoles) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se vertió agua en la mezcla reactiva. La solución resultante se alcalinizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 9) y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 10:90) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina (200,0 mg, 33%).

RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 8,21 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,17 (m, 1H)

(b) Síntesis de 5-cloro-3-hidrazinil-2-nitropiridina

Se disolvió 5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina (190,0 mg, 1,08 mmoles) e hidrazina monohidrato (80,0  $\mu$ l, 1,61 mmoles) en EtOH (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido, y el sólido formado se filtró para obtener el compuesto sólido naranja de 5-cloro-3-hidrazinil-2-nitropiridina (170,0 mg, 84%).

RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 9,06 (brs, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 2,4 Hz)

(c) Síntesis de (Z)-N(5-cloro-2-nitropiridin-3-il)acetohidrazonamida

Se añadió 5-cloro-3-hidrazinil-2-nitropiridina (100,0 mg, 0,53 mmoles) e hidrocloreto de acetimidato de etilo (102,2 mg, 0,80 mmoles) a piridina (1,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a la mezcla reactiva y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 50:50) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto rojo sólido de amida de (Z)-N(5-cloro-2-nitropiridin-3-il)acetohidrazonamida (77,0 mg, 63%).

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,53 (brs, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,62 (brs, 2H), 1,92 (s, 3H)

(d) Síntesis 1-(5-cloro-2-nitropiridin-3-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazolo-5-carboxilato de etilo

Se disolvió (Z)-N(5-cloro-2-nitropiridin-3-il)acetohidrazonamida (60,0 mg, 0,26 mmoles) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (54,0 μL, 0,52 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (0,6 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se añadió tolueno (6,0 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 80°C durante una hora, se agitó a 180°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua y EtOAc a la misma, después se alcalinizó con solución acuosa de KOH (pH = 12) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 50:50) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener el compuesto rojo sólido de 1-(5-cloro-2-nitropiridin-3-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazolo-5-carboxilato de etilo (78,0 mg, 56%).

LC/MS ESI (+): 312 (M+1), 314 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,83 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,28-4,21 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,20-1,15 (m, 3H)

(e) Síntesis de 8-cloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona

Se añadió 1-(5-cloro-2-nitropiridin-3-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazolo-5-carboxilato de etilo (62,0 mg, 0,20 mmoles) y Fe (166,6 mg, 2,98 mmoles) a ácido acético (13,0 ml), se agitó a 90°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 N a la mezcla reactiva para disolver completamente y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron para dar el compuesto sólido blanco de 8-cloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (40,0 mg, 86%).

LC/MS ESI (+): 236 (M+1), 238 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,89 (brs, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 2,53 (s, 3H)

(f) Síntesis de 4,8-dicloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina

Se disolvió 8-cloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (40,0 mg, 0,17 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (1,0 ml) y se añadió DIPEA (60,0 μl, 0,34 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se sometió a reflujo durante 5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se destiló a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de 4,8-dicloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina (43,0 mg, 100%).

LC/MS ESI (+): 254 (M+1), 256 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,03 (m, 1H), 8,94 (m, 1H), 2,67 (s, 3H)

(g) Síntesis de 1-(8-cloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se disolvió 4,8-dicloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina (10,0 mg, 0,04 mmoles) y TFA (16,5 μl, 0,12 mmoles) en DMF (0,2 ml), y se añadió hidrocloreto de azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (13,0 mg, 0,06 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de (1-(8-cloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo. El (1-(8-cloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo sin purificar se disolvió en DCM (1,0 ml) y se añadió TFA (0,4 ml) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-cloro-2-metilpirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (7,0 mg, 45%).

LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 306 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,83 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (brs, 3H)

**Ejemplo 98**

**Síntesis de 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina**

Se disolvió 4,8-dicloro-2-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (10,0 mg, 0,04 mmoles) y TFA (16,5 µl, 0,12 mmoles) en DMF (0,2 ml), y se añadió N-metilpiperazina (6,5 µl, 0,06 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice. Las fracciones que incluían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (8,0 mg, 66%).

LC/MS ESI (+): 318 (M+1), 320 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,65 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,45-4,18 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 2,25 (s, 3H)

**Ejemplo 99****Síntesis de 1-(8-bromo-7-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina****(a) Síntesis de 7-bromo-6-metilpirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol**

La mezcla de 5-bromo-6-metilpiridin-2,3-diamina (500,0 mg, 2,47 mmoles) y oxalato de dietilo (3,0 ml) se agitó a 100°C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla reactiva para formar un sólido. El sólido formado se filtró diez veces y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón claro de 7-bromo-6-metilpirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol (611,0 mg, 97%).

LC/MS ESI (+): 256 (M+1), 258 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,40 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,48 (s, 3H)

**(b) Síntesis de 7-bromo-2,3-dicloro-6-metilpirido[2,3-b]pirazina**

La mezcla de 7-bromo-6-metilpirido[2,3-b]pirazin-2,3-diol (300,0 mg, 1,17 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (6,0 ml) se agitó a 95°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se vertió en agua helada para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido negro de 7-bromo-2,3-dicloro-6-metilpirido[2,3-b]pirazina (340,0 mg, 99%).

LC/MS ESI (+): 292 (M+1), 294 (M+3), 296 (M+5)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,53 (s, 1H), 2,95 (s, 3H)

**(c) Síntesis de (1-(7-bromo-2-cloro-6-metilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo**

Se añadió TEA (140,0 µl, 1,02 mmoles) a una mezcla de 7-bromo-2,3-dicloro-6-metilpirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,34 mmoles), hidrocloreuro de azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (76,0 mg, 0,34 mmoles) y DCM (3,4 ml) a 0°C, y se agitó durante 1 hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:4) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto rojo sólido de (1-(7-bromo-2-cloro-6-metilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (43,0 mg, 28%).

LC/MS ESI (+): 442 (M+1), 444 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,23 (s, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,50-4,49 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,836 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)

**(d) Síntesis de (1-(8-bromo-7-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo**

Se añadió hidrazina monohidrato (15,0 l, 0,49 mmoles) a la suspensión de (1-(7-bromo-2-cloro-6-metilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (43,0 mg, 0,10 mmoles) y EtOH (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ortoformiato de trimetilo (1,0 ml) y se agitó a 85°C durante 1 hora. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marrón claro de (1-(8-bromo-7-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (35,0 mg, 80%).

LC/MS ESI (+): 448 (M+1), 450 (M+3)

**(e) Síntesis de 1-(8-bromo-7-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina**

Se añadió TFA (0,4 ml) a una mezcla de (1-(8-bromo-7-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (35,0 mg, 0,08 mmoles) y DCM (0,6 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(8-bromo-7-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (12,0 mg, 43%).



LC/MS ESI (+): 348 (M+1), 350 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,93 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

## 5 Ejemplo 100

### Síntesis de 8-bromo-7-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

#### (a) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-6-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

10 Se añadió TEA (140,0 µl, 1,02 mmoles) a una mezcla de 7-bromo-2,3-dicloro-6-metilpirido[2,3-b]pirazina (100,0 mg, 0,34 mmoles) obtenida en la etapa (b) del ejemplo 99, *N*-metilpiperazina (38,0 µl, 0,34 mmoles) y DCM (3,4 ml) a 0°C, y luego se agitó durante 1 hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:4) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto rojo sólido de 7-bromo-2-cloro-6-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (23,0 mg, 19%).

15 LC/MS ESI (+): 356 (M+1), 358 (M+3), 360 (M+5)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,32 (s, 1H), 3,79-3,70 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,65-2,62 (m, 4H), 2,38 (s, 3H)

#### (b) Síntesis de 8-bromo-7-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

20 Se añadió hidrazina monohidrato (10,0 µl, 0,32 mmoles) a la suspensión de 7-bromo-2-cloro-6-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina (23,0 mg, 0,06 mmoles) y EtOH (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ortoformiato de trimetilo (1,0 ml) y se agitó a 85°C durante 1 hora. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo del compuesto de 8-bromo-7-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1,1 mg, 4%).

25 LC/MS ESI (+): 362 (M+1), 364 (M+3)

30 RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,99 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 4,46-4,30 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) 2,54-2,50 (m, 4H)

## Ejemplo 101

### Síntesis de 8-cloro-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ol sal de HCl

35 (a) Síntesis de (1-(8-cloro-7-hidroxi-pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

40 Se añadió CsF (32,2 mg, 0,21 mmoles) a una mezcla de (1-(7,8-dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,07 mmoles) obtenido a partir de la etapa (b) del ejemplo 27 y NMP (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a 135°C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó CsF (161,0 mg, 1,06 mmoles) a la misma y se agitó a 145°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de (1-(8-cloro-7-hidroxi-pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (10,0 mg, 35%).

45 LC/MS ESI (+): 406 (M+1), 408 (M+3)

#### (b) Síntesis de 8-cloro-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ol sal de HCl

50 Una suspensión de (1-(8-cloro-7-hidroxi-pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (9,0 mg, 0,02 mmoles) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla reactiva para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-cloro-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ol sal de HCl (3,2 mg, 43%).

55 LC/MS ESI (+): 306 (M+1), 308 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 13,00-12,30 (m, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,75-9,65 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 2,63 (s, 3H)

## Ejemplo 102

60 Síntesis de *N*-(1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)-*N*-metilhidroxilamina

#### (a) Síntesis de *O*-benzoil-*N*-(1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)-*N*-metilhidroxilamina

65 Se añadió CCl<sub>3</sub> (5,0 ml) a una mezcla de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (120,0 mg, 0,36 mmoles), peróxido de benzoilo (116,0 mg, 0,36 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (174,0 mg, 1,26 mmoles), y

se agitó a 65°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2 hasta 93:7) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para dar un compuesto sólido gris de *O*-benzoil-*N*-(1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)-*N*-metilhidroxilamina (150,0 mg, 92%).

LC/MS ESI (+): 454 (M+1), 456 (M+3)

(b) Síntesis *N*-(1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)-*N*-metilhidroxilamina

Se disolvió NaOH (24,0 mg, 0,60 mmoles) en MeOH (8,0 ml) y se añadió *O*-benzoil-*N*-(1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)-*N*-metilhidroxilamina (120,0 mg, 0,26 mmoles) se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 12 horas y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 91:9) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por cromatografía de alto rendimiento de fase inversa (ACN:H<sub>2</sub>O = 65:35). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un sólido beige. El sólido obtenido se agitó en Et<sub>2</sub>O durante 30 minutos y luego se filtró para obtener un compuesto sólido de color beige de *N*-(1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)-*N*-metilhidroxilamina (71,0 mg, 77%).

LC/MS ESI (+): 350 (M+1), 352 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,95 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,76 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 2,51 (s, 3H)

**Ejemplo 103**

**Síntesis de 1-(2-bromopirido[3,2-*e*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidín-6-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de 2-bromopirido[3,2-*e*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidín-6-ol

Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (193,0 mg, 0,17 mmoles) a una suspensión de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (500,0 mg, 1,67 mmoles), ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-1-*H*-pirrol-2-il)borónico (423,0 mg, 2,00 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.600,0 mg, 5,01 mmoles), H<sub>2</sub>O (4,0 ml) y DME (16,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar en un horno microondas a 100 W y 110°C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla reactiva para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para formar un compuesto sólido blanco de 2-bromopirido[3,2-*e*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidín-6-ol (180,0 mg, 41%).

LC/MS ESI (+): 264 (M+1), 266 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,11 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,66 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,72 (m, 1H)

(b) Síntesis de (1-(2-bromopirido[3,2-*e*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidín-6-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió DIPEA (24,0 µl, 0,14 mmoles) a la suspensión de 2-bromopirido[3,2-*e*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidín-6-ol (30,0 mg, 0,11 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (1,1 ml), y se agitó a 120°C durante 20 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (1,1 ml) y se le añadió azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo sal de HCl (50,0 mg, 0,23 mmoles) y DIPEA (200,0 µl, 1,13 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:50) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(2-bromopirido[3,2-*e*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidín-6-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (28,0 mg, 57%).

LC/MS ESI (+): 433 (M+1), 435 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,65 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,01-4,90 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,41 (s, 9H)

(c) Síntesis de 1-(2-bromopirido[3,2-*e*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidín-6-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se añadió TFA (0,4 ml) a una mezcla de (1-(2-bromopirido[3,2-*e*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidín-6-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (28,0 mg, 0,06 mmoles) y DCM (0,6 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada y las fracciones que contenían el producto de unión se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(2-bromopirido[3,2-*e*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidín-6-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (14,0 mg, 64%).

LC/MS ESI (+): 332 (M+1), 334 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,62 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,37 (s, 3H)

**Ejemplo 104**

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se disolvió (1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (300,0 mg, 0,69 mmoles) en DCM (1,8 ml) y se añadió lentamente TFA (0,9 ml) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH (1,84 ml) a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó para obtener un compuesto sólido blanco de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (270,0 mg, 90%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,03 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,99 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 5,04 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 2,69 (s, 3H)

### Ejemplo 105

#### Síntesis de (S)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

(a) Síntesis de (S)-1-(7-bromo-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

La mezcla de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,17 mmoles) y (S)-2-aminopropan-1-ol (193,0 mg, 2,57 mmoles) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 80°C durante 8 horas. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2 hasta 95:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (S)-1-(7-bromo-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (349,0 mg, 64%).

LC/MS ESI (+): 467 (M+1), 469 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,40 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,85 (brs, 1H), 4,80 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,48 (q, 2H, J = 8,4 Hz), 4,20-4,35 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,19 (d, 3H, J = 6,6 Hz)

(b) Síntesis de (S)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

La mezcla de (S)-1-(7-bromo-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (199,0 mg, 0,43 mmoles), MsCl (63,0 mg, 0,56 mmoles) y TEA (129,0 mg, 1,29 mmoles) en DCM (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2 hasta 95:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (S)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (211,0 mg, cuantitativo).

LC/MS ESI (+): 449 (M+1), 451 (M+3)

(c) Síntesis de (S)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se disolvió (S)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,22 mmoles) en DCM (1,0 ml) y se añadió lentamente TFA (1,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con TEA y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 90:10) sobre sílice aminada y sílice. Las fracciones que contenían el producto de unión se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (S)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (42,0 mg, 54%).

LC/MS ESI (+): 349 (M+1), 351 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 7,95 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,68 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,04 (t, 2H, J = 10,6 Hz), 3,80 (m, 1H), 3,45-3,57 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, J = 6,7 Hz)

### Ejemplo 106

#### Síntesis de (R)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

(a) Síntesis de (R)-1-(7-bromo-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

La mezcla de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,17 mmoles) y (R)-2-aminopropan-1-ol (193,0 mg, 2,57 mmoles) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 80°C durante 8 horas. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2 hasta 95:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (R)-1-(7-bromo-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (378,0 mg, 69%).

LC/MS ESI (+): 467 (M+1), 469 (M+3)

(b) Síntesis de (R)-(1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

La mezcla de (R)-(1-(7-bromo-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (378,0 mg, 0,81 mmoles), MsCl (120,0 mg, 1,05 mmoles) y TEA (246,0 mg, 2,43 mmoles) en DCM (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2 hasta 95:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (R)-(1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (320,0 mg, 88%).

LC/MS ESI (+): 449 (M+1), 451 (M+3)

(c) Síntesis de (R)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se disolvió (R)-(1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (150,0 mg, 0,33 mmoles) en DCM (1,5 ml) y se añadió lentamente TFA (1,5 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con TEA y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 90:10) sobre sílice aminada y sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (R)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (75,0 mg, 64%).

LC/MS ESI (+): 349 (M+1), 351 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 7,95 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,68 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,03 (t, 2H, J = 10,6 Hz), 3,80 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, J = 6,7 Hz)

**Ejemplo 107**

**Síntesis de 1-(8-bromo-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de (1-(7-bromo-2-((2-hidroxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

La mezcla de (1-(7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (500,0 mg, 1,17 mmoles) y 2-aminoetanol (157,0 mg, 2,57 mmoles) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 90°C durante 12 horas. Luego la mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2 hasta 95:5) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(7-bromo-2-((2-hidroxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (481,0 mg, 91%).

LC/MS ESI (+): 453 (M+1), 455 (M+3)

(b) Síntesis de (1-(8-bromo-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

La mezcla de (1-(7-bromo-2-((2-hidroxietil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (481,0 mg), 1,06 mmoles), MsCl (158,0 mg, 1,38 mmoles) y TEA (322,0 mg, 3,18 mmoles) en DCM (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(8-bromo-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (435,0 mg, 94%).

LC/MS ESI (+): 435 (M+1), 437 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 7,96 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,83 (brs, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,41 (s, 9H)

(c) Síntesis de 1-(8-bromo-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se disolvió (1-(8-bromo-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (435,0 mg, 1,00 mmoles) en DCM (1,0 ml) y se añadió lentamente TFA (2,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con TEA y luego se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 90:10) sobre sílice aminada. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(8-bromo-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (186,0 mg, 56%).

LC/MS ESI (+): 335 (M+1), 337 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 7,95 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,67 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,32 (brs, 1H), 2,23 (s, 3H)

**Ejemplo 108**

**Síntesis de 1-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N- metilazetidín-3-amina****(a) Síntesis de 1-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo**

5 La mezcla de (S)-(1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e] pirazin-4-il) azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (139,0 mg, 0,31 mmoles) y DDQ (140,0 mg, 0,62 mmoles) en xileno (5,0 ml) se agitó a 90°C durante 8 horas y la mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH = 98:2) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo que es la mezcla de (S)-(1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo y (1-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirido[2,3 -e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo .

10 LC/MS ESI (+): 447 (M+1), 449 (M+3)

**(b) Síntesis de 1-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N- metilazetidín-3-amina**

15 La mezcla de (S)-(1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo y (1-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirido[2,3 -e]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo se disolvió en DCM (1,0 ml) y se añadió lentamente TFA (2,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con TEA (pH = 7) y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 98:2 hasta 90:10) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N- metilazetidín-3-amina (14.0 mg, 13% en dos etapas).

20 LC/MS ESI (+): 347 (M+1), 349 (M+3)  
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,75 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,43 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

25

**Ejemplo 109****Síntesis de 1-(9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidín-5-il)-N-metilazetidín-3-amina****(a) Síntesis de 5-bromo-3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)piridín-2-amina**

30 Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (190,0 mg, 0,17 mmoles) a la suspensión de 5-bromo-3-yodopiridín-2-amina (500,0 mg, 1,67 mmoles), ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)borónico (755,0 mg, 3,34 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.600,0 mg, 5,01 mmoles), H<sub>2</sub>O (3,0 ml) y DME (12,0 ml). La mezcla reactiva se hizo reaccionar en un horno microondas a 100 W y 130°C durante 2 horas y 30 minutos, y luego a 100 W y 150°C durante 2 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla reactiva y se extrajo 2 veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron para obtener un compuesto sólido marrón que es la mezcla de 5-bromo-3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)piridín-2-amina y 9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidín-5-ol (78,0 mg).

35

40

**(b) Síntesis de 9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidín-5-ol**

45 Se añadió difosgeno (0,05 ml) a una suspensión de la mezcla (78,0 mg) de 5-bromo-3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)piridín-2-amina y 9-bromo-2- metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidín-5-ol y 1,4-dioxano (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a 110°C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener compuesto de color marfil de 9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidín-5-ol (57,0 mg, 12% en 2 etapas).

50 LC/MS ESI (+): 279 (M+1), 281 (M+3)  
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,34 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 2,38 (s, 3H)

**(c) Síntesis de 1-(9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidín-5-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo**

55 Se añadió DIPEA (22,0 µl, 0,13 mmoles) a la suspensión de 9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidín-5-ol (30,0 mg, 0,11 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (2,0 ml) y se agitó a 120°C durante 20 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (1,0 ml). Se añadió azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo sal de HCl (119,0 mg, 0,54 mmoles) y DIPEA (400,0 µl, 2,14 mmoles) a esta solución. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:50) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidín-5-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (32,0 mg, 67%).

60 LC/MS ESI (+): 448 (M+1), 450 (M+3)  
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 8,65 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,48 (s, 9H)

65

(d) Síntesis de 1-(9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina

Se añadió TFA (0,4 ml) a la mezcla de (1-(9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)azetidín-3-il)(metil)-  
 5 carbamato de *terc*-butilo (32,0 mg, 0,07 mmoles) y DCM (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo y se formó un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener compuesto de color marfil de 1-(9-bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (15,0 mg, 60%).

LC/MS ESI (+): 347 (M+1), 349 (M+3)

10 RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,64 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,65 (s, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)

**Ejemplo 110****15 Síntesis de 1-(9-bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina**(a) Síntesis de 5-bromo-3-(1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

20 Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (39,0 mg, 0,03 mmoles) a la suspensión de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (100,0 mg, 0,34 mmoles), ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)borónico (99,0 mg, 0,47 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (327,0 mg, 1,01 mmoles), H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y DME (2,0 ml). La mezcla reactiva se hizo reaccionar en un horno microondas a 100 W y 120°C durante 1 hora y 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a la misma Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20,0 mg, 0,02 mmoles) y ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)borónico (50,0 mg, 0,24 mmoles). La mezcla reactiva se hizo reaccionar en un horno microondas a 100 W y 130°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente.

25 Se añadió agua a la mezcla reactiva y se extrajo 2 veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:50) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido marrón que es la mezcla de 5-bromo-3-(1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina y 9-bromopirazolo[1,5-c]pirido [3,2-e] pirimidin-5-ol (39,0 mg).

(b) Síntesis de 9-bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-ol

35 Se añadió difosgeno (0,05 ml) a una suspensión de la mezcla de 5-bromo-3-(1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina y 9-bromopirazolo[1,5-c]pirido [3,2-e] pirimidin-5-ol y 1,4-dioxano (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a 110°C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 9-bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-ol (32,0 mg, 36% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 265 (M+1), 267 (M+3)

40 RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 8,51 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H)

(c) Síntesis de (1-(9-bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

45 Se añadió DIPEA (25,0 µl, 0,15 mmoles) a la suspensión de 9-bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-ol (32,0 mg, 0,12 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (2,0 ml), y se agitó a 120°C durante 24 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (1,2 ml) y se añadió a esta solución azetidín-3-il (metil)carbamato de *terc*-butilo sal de HCl (135,0 mg, 0,61 mmoles) y DIPEA (420,0 µl, 2,42 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:5) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(9-bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)azetidín-3-il)(metil)-  
 50 carbamato de *terc*-butilo (32,0 mg, 62%).

LC/MS ESI (+): 433 (M+1), 435 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,68 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)

(d) Síntesis de 1-(9-bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina

55 Se añadió TFA (0,4 ml) a la mezcla de (1-(9-bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)azetidín-3-il)(metil)-  
 60 carbamato de *terc*-butilo (32,0 mg, 0,07 mmoles) y DCM (0,6 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo y se formó un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener compuesto sólido de color marfil de 1-(9-bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (16,0 mg, 64%).

LC/MS ESI (+): 333 (M+1), 335 (M+3)

65 RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,67 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 4,86 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 2,48 (s, 3H)

**Ejemplo 111****Síntesis de *N*-metil-1-(8-nitropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-amina**5 (a) Síntesis de 5-nitropiridin-2,3-diamina

Se disolvió 3,5-dinitropiridin-2-amina (300,0 mg, 1,63 mmoles) y una solución de sulfuro amónico (2,4 ml, 8,15 mmoles) en MeOH (11,3 ml), se agitó a 75°C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido rojo de 5-nitropiridin-2,3-diamina (250,0 mg, 99%).

LC/MS ESI (+): 155 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,29 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,99 (s, 2H), 5,32 (s, 2H)

15 (b) Síntesis de 7-nitropirido[2,3-*b*]pirazin-2,3-diol

Se añadió 5-nitropiridin-2,3-diamina (25,0 mg, 1,63 mmoles) a oxalato de dietilo (5,0 ml) y la mezcla reactiva se agitó a 180°C durante 72 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla reactiva para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón claro de 7-nitropirido[2,3-*b*]pirazin-2,3-diol (167,0 mg, 49%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,95 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 1,8 Hz)

20 (c) Síntesis de 2,3-dicloro-7-nitropirido[2,3-*b*]pirazina

La mezcla de 7-nitropirido[2,3-*b*]pirazin-2,3-diol (167,0 mg, 0,80 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (2,6 ml) se agitó a 150°C durante 48 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 80:20) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de 2,3-dicloro-7-nitropirido[2,3-*b*]pirazina (68,0 mg, 35%).

LC/MS ESI (+): 245 (M+1), 247 (M+3)

30 (d) Síntesis de (1-(2-cloro-7-nitropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió 2,3-dicloro-7-nitropirido [2,3-*b*]pirazina (68,0 mg, 0,28 mmoles) y azetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo sal de HCl (61,8 mg, 0,28 mmoles) a DCM (6,0 ml), y se agregó lentamente TEA (0,12 ml, 0,84 mmoles) a la mezcla a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 70:30) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido blanco de (1-(2-cloro-7-nitropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (95,0 mg, 87%).

LC/MS ESI (+): 395 (M+1)

40 (e) Síntesis de (1-(2-hidrazinil-7-nitropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió (1-(2-cloro-7-nitropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (90,0 mg, 0,23 mmoles) e hidrazina hidrato (24,0 μl), 0,68 mmoles) en EtOH (2,3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla reactiva y se formó un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de (1-(2-hidrazinil-7-nitropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo. La mezcla de (1-(2-hidrazinil-7-nitropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo sin purificar y ortoformiato de trimetilo (2,5 ml) se agitó a 75°C durante 5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido de color marfil de metil-(1-(8-nitropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (64,0 mg, 66%).

LC/MS ESI (+): 401 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,23 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 9,32 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,00 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,44 (s, 9H)

55 (f) Síntesis de *N*-metil-1-(8-nitropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-amina

Se disolvió (1-(8-nitropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,0 ml) y se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de *N*-metil-1-(8-nitropirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (20,0 mg, 89%).

LC/MS ESI (+): 301 (M+1)

65

RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 10,22 (s, 1H), 9,44 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 9,30 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 4,97 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,32 (s, 3H)

### Ejemplo 112

#### Síntesis de 4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-8-amina

(a) Síntesis de (1-(8-aminopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió metil(1-(8-nitropirido [2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-4-il)azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo (35,0 mg, 0,09 mmoles) y Pd/C al 10% (9,0 mg) en MeOH (3,0 ml). El matraz se llenó con hidrógeno y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla reactiva se filtró a través de Celite y luego se concentró a presión reducida para obtener (1-(8-aminopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (32,4 mg).

LC/MS ESI (+): 371 (M+1)

(b) Síntesis de 4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-8-amina

Se disolvió (1-(8-aminopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo sin purificar (32,4 mg, 0,09 mmoles) en DCM (1,5 ml), y se añadió lentamente TFA (0,5 ml) a la solución temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (n-Hex:EtOAc:MeOH = 40:40:20) en sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para obtener un compuesto sólido amarillo de 4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-8-amina (5,0 mg, 21% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 271 (M+1)

RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 9,83 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,63 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)

### Ejemplo 113

#### Síntesis de *N*-metil-1-(8-fenilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-4-il)azetidín-3-amina

Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17,0 mg, 0,02 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles), ácido fenilborónico (27,0 mg, 0,22 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122,0 mg, 0,38 mmoles), H<sub>2</sub>O (0,3 ml) y DME (1,2 ml). La mezcla reactiva se hizo reaccionar en un horno microondas a 50 W y 80°C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) en sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo y se formó un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de *N*-metil-1-(8-fenilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-4-il)azetidín-3-amina (42,0 mg, 85%).

LC/MS ESI (+): 332 (M+1)

RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 10,08 (s, 1H), 8,91 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,31 (s, 1H)

### Ejemplo 114

#### Síntesis de 1-(8-(furan-2-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17,0 mg, 0,02 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles), ácido furan-2-ilborónico (34,0 mg, 0,30 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122,0 mg, 0,38 mmoles), H<sub>2</sub>O (0,3 ml) y DME (1,2 ml). La mezcla reactiva se hizo reaccionar en un horno microondas a 50 W y 80°C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) en sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo y se formó un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(8-(furan-2-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazín-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (31,0 mg, 65%).

LC/MS ESI (+): 322 (M+1)

RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 10,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,31 (s, 3H)

### Ejemplo 115

#### Síntesis de 1-(2-bromopirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a]pirazín-6-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

(a) Síntesis de 5-bromo-3-(1*H*-pirrol-1-il)piridín-2-amina



Una mezcla de 5-bromopiridin-2,3-diamina (2.000,0 mg, 10,6 mmoles) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (1,5 ml, 11,7 mmoles) en AcOH (10,0 ml) se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla reactiva se vertió en agua, se neutralizó con solución acuosa al 10% de NaOH (pH = 7) y luego se extrajo con EtOAc (200,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:*n*-Hex = 1:4) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido amarillo de 5-bromo-3-(1*H*-pirrol-1-il)piridin-2-amina (614,0 mg, 24%).

LC/MS ESI (+): 238 (M+1), 240 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,83 (m, 2H), 6,37 (m, 2H), 4,63 (brs, 2H)

(b) Síntesis de 2-bromopirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-6(5H)-ona

La mezcla de 5-bromo-3-(1*H*-pirrol-1-il)piridin-2-amina (200,0 mg, 0,84 mmoles) y trifosgeno (374,0 mg, 1,26 mmoles) en tolueno anhidro (8,0 ml) se agitó a 110°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 30:1) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido verde oscuro de 2-bromopirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-6(5H)-ona (178,0 mg, 80%).

LC/MS ESI (+): 264 (M+1), 266 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 11,86 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,74 (m, 1H)

(c) Síntesis de (1-(2-bromopirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió 2-bromopirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-6(5H)-ona (178,0 mg, 0,67 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (3,0 ml), y luego se añadió DIPEA (141,0 μl, 0,81 mmoles) a la solución. La mezcla reactiva se agitó a 120°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se disolvió 2-bromo-6-cloropirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirazina no purificada y TEA (0,5 ml, 3,35 mmoles) en DMA (7,0 ml) y se agregó hidrocloreuro de azetidín-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (164,0 mg, 0,74 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a 110°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 97:3) en sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar un compuesto sólido marrón de (1-(2-bromopirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (179,0 mg, 62% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 432 (M+1), 434 (M+3)

(d) Síntesis de 1-(2-bromopirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se disolvió (1-(2-bromopirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (179,0 mg, 0,41 mmoles) en DCM (2,0 ml) y se añadió lentamente TFA (2,0 ml) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con NEt<sub>3</sub> y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:0 hasta 90:10) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido marrón de 1-(2-bromopirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (91,0 mg, 66%).

LC/MS ESI (+): 332(M+1), 334 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,75 (m, 1H), 8,39 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,28 (s, 3H)

**Ejemplo 116**

**Síntesis de 1-(2-cloropirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-6-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de 6-bromo-3-nitropiridin-2-amina

Se añadió 2,6-dibromo-3-nitropiridina (700,0 mg, 2,48 mmoles) a una solución de amoníaco 2 M en EtOH (25,0 ml, 49,66 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto sólido amarillo de 6-bromo-3-nitropiridin-2-amina (526,0 mg, 97%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,26 (m, 3H), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz)

(b) Síntesis de 6-bromopiridin-2,3-diamina

Se añadió 6-bromo-3-nitropiridin-2-amina (520,0 mg, 2,39 mmoles) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2.140,0 mg, 9,54 mmoles) a DMF (8,6 ml), y la mezcla reactiva se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con NaOH 1 N (pH = 9) y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto sólido marrón de 6-bromopiridin-2,3-diamina (238,0 mg, 44%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 6,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,81 (brs, 2H), 4,79 (brs, 2H)

(c) Síntesis de 6-bromopirido[2,3-*b*]pirazin-2,3-diol

Se añadió 6-bromopiridin-2,3-diamina (238,0 mg, 1,26 mmoles) a oxalato de dietilo (4,0 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O para formar un sólido. El sólido formado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto sólido marrón de 6-bromopirido[2,3-b]-pirazin-2,3-diol (250,0 mg, 82%).

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,50 (brs, 1H), 12,06 (brs, 1H), 7,36 (m, 2H)

(d) Síntesis de 2,3,6-tricloropirido[2,3-b]pirazina

Una mezcla de 6-bromopirido[2,3-b]-pirazin-2,3-diol (250,0 mg, 1,03 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (4,0 ml) se agitó a 150°C durante 10 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 70:30) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido blanco de 2,3,6-tricloropirido [2,3-b]pirazina (180,0 mg, 63%).

LC/MS ESI (+): 234(M+1), 236 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz)

(e) Síntesis de 2,6-dicloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se añadió hidrazina monohidrato (18,0 µl, 0,51 mmoles) a una suspensión de 2,3,6-tricloropirido [2,3-b]pirazina (80,0 mg, 0,34 mmoles) y EtOH (1,4 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para dar un compuesto sólido amarillo de 2,6-dicloro-3-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina. Se disolvió 2,6-dicloro-3-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazina no purificada (60,0 mg, 0,26 mmoles) en ortoformiato de trimetilo (3,0 ml) y luego se agitó a 85°C durante 12 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 70:30) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido de color beige de 2,6-dicloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (35,0 mg, 56% en 2 etapas).

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,14 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,4Hz)

(f) Síntesis de 1-(2-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

Se añadió 2,6-dicloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (35,0 mg, 0,12 mmoles) e hidrocloreuro de azetidín-3-il-(metil)carbamato de *tert*-butilo (41,0 mg, 0,18 mmoles) a DCM (1,0 ml), y se agregó lentamente TEA (51,0 µl, 0,37 mmoles) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 70:30) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar un compuesto sólido amarillo (1-(2-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo. Se añadió TFA (0,4 ml) a una mezcla de (1-(2-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo y DCM (1,0 ml), y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido de color beige de 1-(2-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (30,0 mg, 86% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 290 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,31 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,90 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,30 (s, 3H)

**Ejemplo 117**

**Síntesis de 1-(8-cloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina**

(a) Síntesis de 6-bromopiridin-3,4-diamina

Se añadió 2-bromo-5-nitropiridin-4-amina (300,0 mg, 2,48 mmoles) y Fe (300,0 mg, 5,37 mmoles) a AcOH, y la mezcla reactiva se agitó a 75°C durante 4 horas y luego se enfrió a la habitación temperatura. La mezcla reactiva se filtró a través de Celite y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 50:50) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido marrón de 6-bromopiridin-3,4-diamina (200,0 mg, 78%).

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 7,39 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,74 (brs, 2H), 4,66 (brs, 2H)

(b) Síntesis de 7-bromopirido[3,4-b]pirazin-2,3-diol

Se añadió 6-bromopiridin-3,4-diamina (200,0 mg, 1,06 mmoles) a oxalato de dietilo (3,0 ml). La mezcla se agitó a 130°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido.

El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido marrón de 7-bromopirido[3,4-b]pirazina-2,3-diol (195,0 mg, 76%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 12,23 (brs, 1H), 12,11 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,05 (s, 1H)

5 (c) Síntesis de 2,3,7-tricloropirido[3,4-b]pirazina

Una mezcla de 7-bromopirido[3,4-b]pirazin-2,3-diol (190,0 mg, 0,79 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (3,0 ml) se agitó a 15°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido y el sólido formado se filtró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 50:50) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido blanco de 2,3,7-tricloropirido[3,4-b]pirazina (1,0 mg, 5%).

LC/MS ESI (+): 234(M+1), 236 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H)

15 (d) Síntesis de 4,8-dicloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se añadió hidrazina monohidrato (1,9 µl, 0,05 mmoles) a una suspensión de 2,3,7-tricloropirido[3,4-b]pirazina (10,0 mg, 0,03 mmoles) y EtOH (0,5 ml) a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido rojo de 3,7-dicloro-2-hidrazinilpirido[3,4-b]pirazina. Se disolvió 3,7-dicloro-2-hidrazinilpirido[3,4-b]pirazina no purificada en ortoformiato de trimetilo (0,3 ml), y la mezcla reactiva se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para formar un compuesto sólido naranja de 4,8-dicloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3,5 mg, 42%) en 2 pasos.

25 LC/MS ESI (+): 240 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H)

(e) Síntesis de 1-(8-cloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina

30 Se añadió 4,8-dicloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3,5 mg, 0,01 mmoles) e hidrocloreuro de azetidín-3-il-(metil)carbamato de *tert*-butilo (4,1 mg, 0,02 mmoles) a DCM (0,2 ml) y se agregó TEA (5,0 µl, 0,04 mmoles) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida para obtener 1-(8-cloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo. Se añadió TFA (0,2 ml) a una mezcla de 1-(8-cloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo no purificado y DCM (1,0 ml), y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar un compuesto sólido de color beige de 1-(8-cloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (2,0 mg, 57% en 2 etapas).

40 LC/MS ESI (+): 290 (M+1)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,12 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,50 (s, 3H)

45 **Ejemplo 118**

**Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido metanosulfónico**

50 Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (38,9 µl, 0,60 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (200,0 mg, 0,60 mmoles) y etanol (3,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas para formar un sólido. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido de color marfil de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido metanosulfónico (226,0 mg, 88%).

55 LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,02 (s, 1H), 9,14 (brs, 2H), 8,99 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,03 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

**Ejemplo 119**

60 **Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido maleico**

65 Se añadió lentamente ácido maleico (139,0, 1,20 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (200,0 mg, 0,60 mmoles) y etanol (3,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y luego se

secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido maleico (242,0 mg, 90%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,02 (s, 1H), 8,99 (brs, 2H), 8,98 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,66(d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,02 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,66 (s, 3H)

### Ejemplo 120

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico

Se añadió lentamente ácido 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico (230,0 mg, 1,20 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (200,0 mg, 0,60 mmoles) y THF (6,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico (246,0 mg, 78%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,98 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,96 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,47 (s, 3H)

### Ejemplo 121

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido nítrico

Se añadió ácido nítrico al 70% (13,0 μl, 0,30 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y etanol (1,5 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido nítrico (55,8 mg, 94%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,02 (s, 1H), 9,15 (brs, 2H), 8,98 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,03 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 2,69 (s, 3H)

### Ejemplo 122

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido yodhídrico

Se añadió HI al 55% (41,0 μl, 0,30 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y etanol (1,5 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido yodhídrico (60,0 mg, 87%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,02 (s, 1H), 9,11 (brs, 2H), 8,99 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,03 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,69 (s, 3H)

### Ejemplo 123

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido fosfórico

Se añadió lentamente ácido fosfórico al 85% (25,9 μl, 0,22 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y etanol (2,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y luego se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido fosfórico (59,0 mg, 91%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,97 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,94 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H)

### Ejemplo 124

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-naftoico

Se añadió ácido pamoico (87,2 mg, 0,22 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y etanol (2,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y luego se secó a presión reducida para dar un compuesto sólido verde de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-naftoico) (95,0 mg, 88%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 9,98 (s, 1H), 8,91 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,35 (s, 2H), 8,14 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,72 (s, 3H)

### Ejemplo 125

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido bromhídrico

Se añadió lentamente bromuro de hidrógeno al 33% en ácido acético (41,3 µl, 0,23 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y etanol (1,5 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido bromhídrico (54,3 mg, 87%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 10,04 (s, 1H), 9,23 (brs, 2H), 9,00 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,05 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,69 (s, 3H)

### Ejemplo 126

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido sulfúrico

Se añadió lentamente una solución de ácido sulfúrico (22,5 mg, 0,23 mmoles) en etanol (0,5 ml) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y etanol (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido sulfúrico (64,6 mg, 99%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 10,03 (s, 1H), 9,20 (brs, 2H), 9,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,05 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,69 (t, 3H, J = 5,0 Hz)

### Ejemplo 127

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccínico

Se añadió lentamente una solución de ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccínico (45 mg, 0,30 mmoles) en etanol (0,5 ml) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y etanol (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccínico (62,9 mg, 86%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 9,97 (s, 1H), 8,92 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,94 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H)

### Ejemplo 128

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico

Se añadió ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (69,5 mg, 0,30 mmoles) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y etanol (1,5 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido formado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido blanco de 1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (39,0 mg, 46%).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,03 (s, 1H), 9,03 (brs, 2H), 8,99 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,04 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,86 (d, 1H, J = 14,8 Hz), 2,71 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,36 (d, 1H, J = 14,8 Hz), 2,23 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (1H, m), 1,80 (d, 1H, J = 18,4 Hz), 1,27 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,75 (s, 3H)

5

### Ejemplo 129

#### Síntesis de 8-bromo-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-amina

##### (a) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)pirido[2,3-*b*]pirazin-3-amina

Se añadió TEA (150,0 µl, 1,07 mmoles) a una mezcla de 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-*b*]pirazina (100,0 mg, 0,36 mmoles), 1-metilpirrolidin-3-amina (43,0 mg, 0,43 mmoles) y DCM (1,8 ml), y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla reactiva se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido amarillo de 7-bromo-2-cloro-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)pirido[2,3-*b*]pirazin-3-amina (30,0 mg), 24%.  
LC/MS ESI (+): 342 (M+1), 344 (M+3)

15

20

##### (b) Síntesis de 8-bromo-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-amina

Se añadió hidrazina monohidrato (5,5 µl, 0,18 mmoles) a una suspensión de 7-bromo-2-cloro-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)pirido[2,3-*b*]pirazin-3-amina (26,0 mg, 0,06 mmoles) y EtOH (1,0 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ortoformiato de trimetilo (1,0 ml) y la mezcla reactiva se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:40) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 8-bromo-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)pirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-amina (6,0 mg, 30%).  
LC/MS ESI (+): 348 (M+1), 350 (M+3)

25

30

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,95 (s, 1H), 8,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,78 (m, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,72 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 3H), 2,33-2,10 (m, 4H), 2,01 (m, 1H)

### Ejemplo 130

#### Síntesis de 1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido (S)-2-hidroxiopropanoico

Se añadió una solución de ácido (S)-2-hidroxiopropanoico (135,0 mg, 1,50 mmoles) en agua (0,8 ml) a una suspensión de 1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina (50,0 mg, 0,15 mmoles) y etanol (0,8 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. Se añadió EtOH y Et<sub>2</sub>O al residuo para formar un sólido. El sólido resultante se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 1-(8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-il)-*N*-metilazetidín-3-amina sal de ácido (S)-2-hidroxiopropanoico (34,0 mg, 53%).  
LC/MS ESI (+): 334 (M+1), 336 (M+3)

40

45

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 9,96 (s, 1H), 8,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,91 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,22 (m, 3H)

### Ejemplo 131

#### Síntesis de *N*-(azetidín-3-ilmetil)-8-bromopirido[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-4-amina sal de ácido trifluoroacético

##### (a) Síntesis de 3-(((7-bromo-2-cloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-*b*]pirazina (100,0 mg, 0,56 mmoles) en DCM (5,6 ml) y se añadió lentamente 3-(aminometil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (104,1 mg, 0,56 mmoles) y TEA (0,23 ml, 1,68 mmoles) a la solución a 0°C. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 70:30) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido amarillo de 3-(((7-bromo-2-cloropirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (72,0 mg, 30%).  
LC/MS ESI (+): 428 (M+1)

55

60

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 8,85 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,20 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,92 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)

##### (b) Síntesis de 3-(((7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

65

Se disolvió 3-(((7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,12 mmoles) e hidrazina monohidrato (12,0 µl, 0,35 mmoles) en EtOH (0,6 ml) y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la misma para formar un sólido. El sólido formado se filtró y se secó a presión reducida para obtener un compuesto sólido amarillo de 3-(((7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (48,0 mg, 98%).

LC/MS ESI (+): 424 (M+1)

(c) Síntesis de *N*-(azetidín-3-ilmetil)-8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-amina sal de ácido trifluoroacético

Una mezcla reactiva de 3-(((7-bromo-2-hidrazinilpirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,12 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se secó a presión reducida para obtener 3-(((8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-4-il)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió TFA (0,3 ml) a la mezcla de 3-(((8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-4-il)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo no purificado y DCM (1,0 ml), y la mezcla reactiva se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 5:95) sobre sílice aminada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido de color beige de *N*-(azetidín-3-ilmetil)-8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-amina sal de ácido trifluoroacético (1,5 mg, 3% en 2 etapas).

LC/MS ESI (+): 334 (M+1)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>); δ: 9,77 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,64 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,35 (s, 1H)

### Ejemplo 132

Síntesis de 4-(azetidín-3-il-metoxi)-8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sal de ácido clorhídrico

(a) Síntesis de 3-(((7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió NaH al 60% (10 mg, 0,25 mmoles) a una solución de 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (47,9 mg, 0,25 mmoles) en THF (2,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se añadió 7-bromo-2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (60,0 mg, 0,25 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:EtOAc = 2:1) sobre sílice. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para obtener un compuesto sólido blanco de 3-(((7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (65,8 mg, 61%).

LC/MS ESI (+): 429 (M+1), 431 (M+3), 451 (M+23), 453 (M+25)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 9,00 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,79 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 3,85 (dd, 2H, J = 5,2, 3,6 Hz), 3,13 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

(b) Síntesis de 3-(((8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió hidrazina monohidrato (14,1 µl, 0,45 mmoles) a una mezcla de 3-(((7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (63,8 mg, 0,15 mmoles) y EtOH (1,5 ml), y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida y el 3-(((7-bromo-2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo no purificado se disolvió en ortoformiato de trimetilo (1,5 ml). La mezcla reactiva se agitó a 80°C durante 4 horas y se concentró a presión reducida para dar un compuesto sólido marrón no purificado de 3-(((8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo.

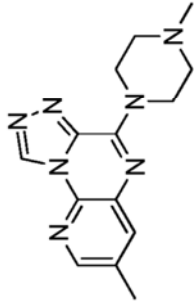
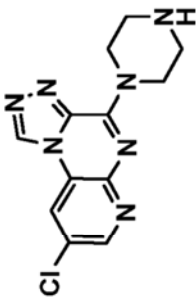
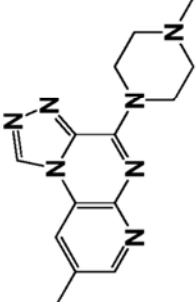
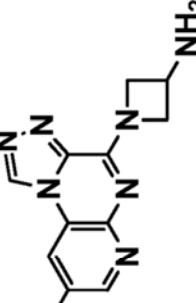
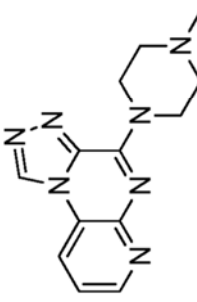
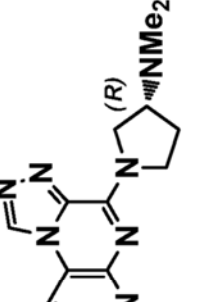
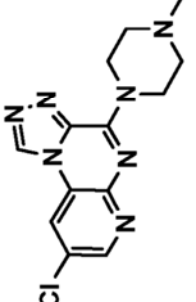
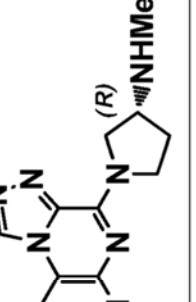
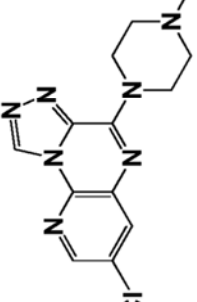
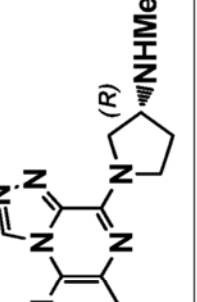
LC/MS ESI (+): 435 (M+1), 437 (M+3), 457 (M+23), 459 (M+25)

(c) Síntesis de hidrocloreuro de 4-(azetidín-3-il-metoxi)-8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 3-(((8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo sin purificar en DCM (1,5 ml) y luego se añadió lentamente solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (75,0 µl, 0,30 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y después se purificó por HPLC preparativa (YL9110S YoungLin, acetonitrilo:agua = 8:92). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y liofilizaron para dar un compuesto sólido blanco de 4-(azetidín-3-il-metoxi)-8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sal de ácido clorhídrico (6,4 mg, 11% en 3 etapas).

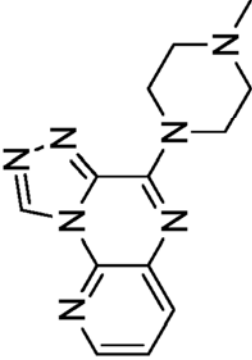
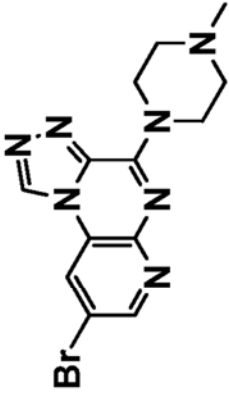
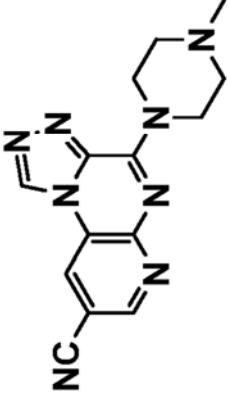
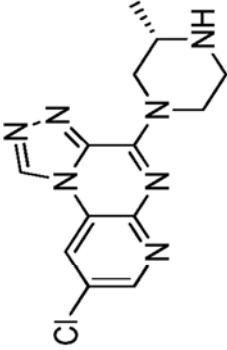
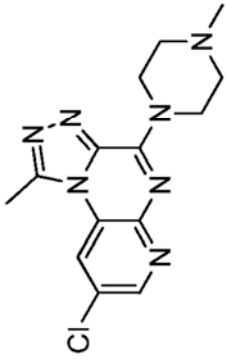
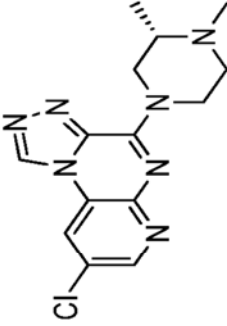
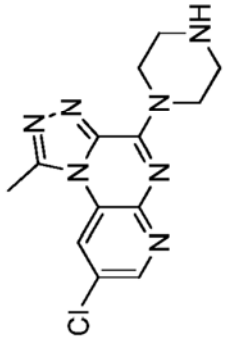
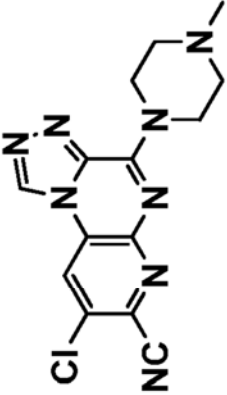
LC/MS ESI (+): 335 (M+1), 337 (M+3)

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ: 10,05 (s, 1H), 9,15 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,97 (brs, 2H), 8,78 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,79 (d, 2H, J = 6,64 Hz), 4,04 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,33 (m, 1H)

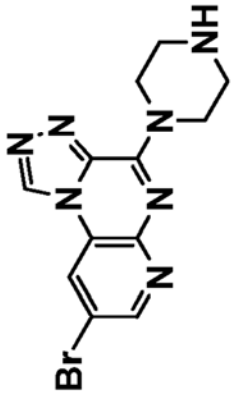
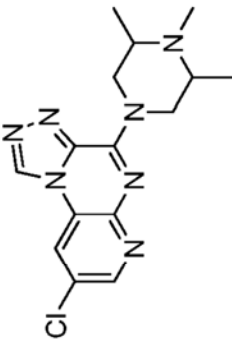
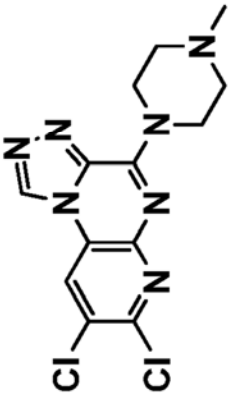
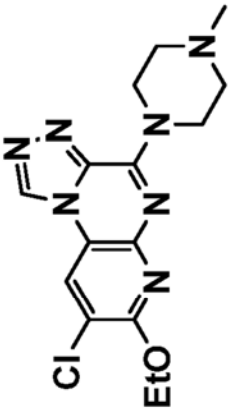
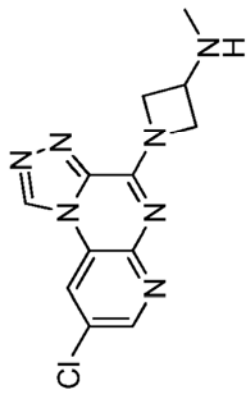
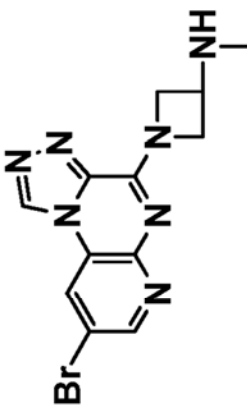
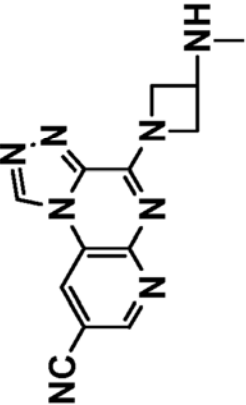
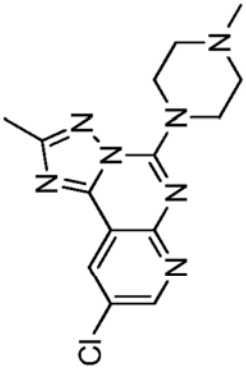
Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	1		7
	2		8
	3		9
	4		10
	5		11



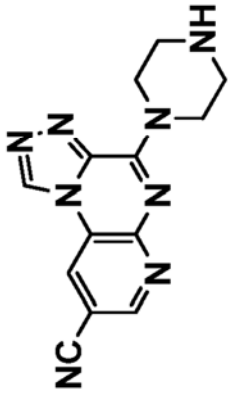
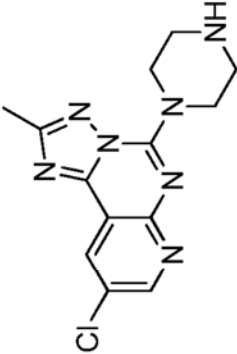
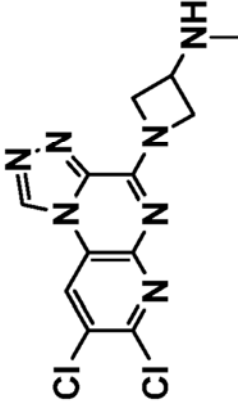
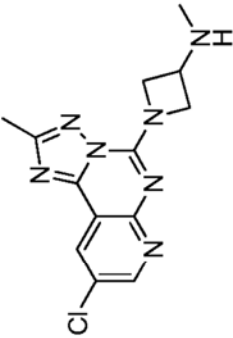
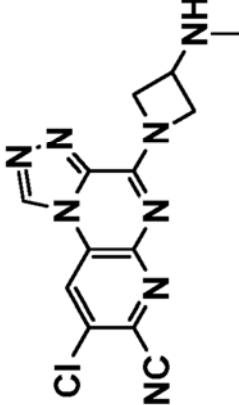
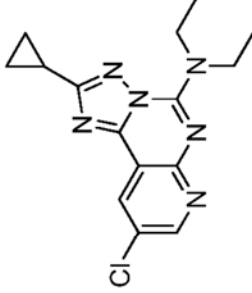
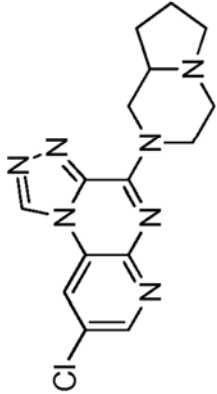
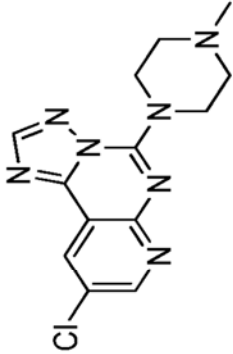
(continuación)

Estructura	Compuesto n°	Estructura	Compuesto n°
	6		12
	13		19
	14		20
	15		21

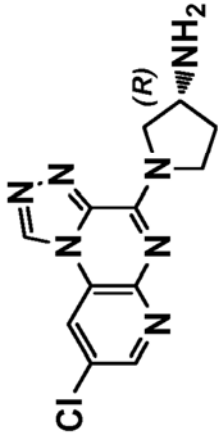
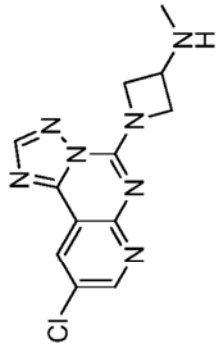
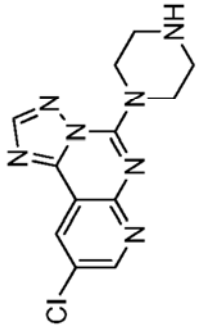
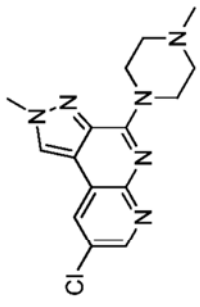
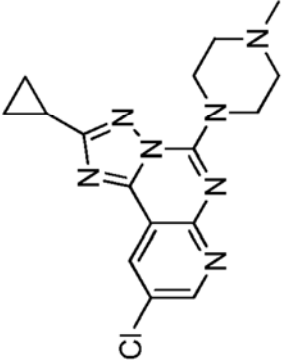
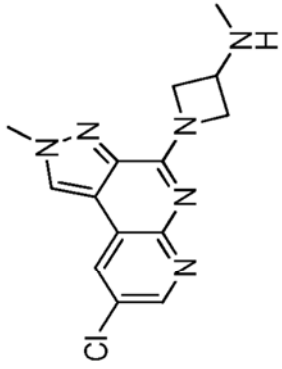
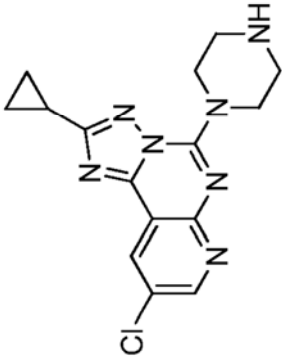
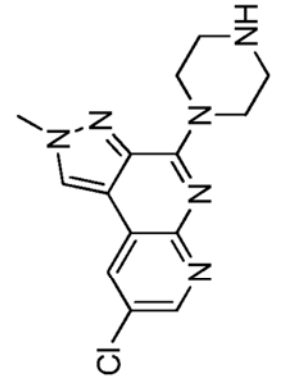
(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	16		22
	17		23
	18		24
	25		31

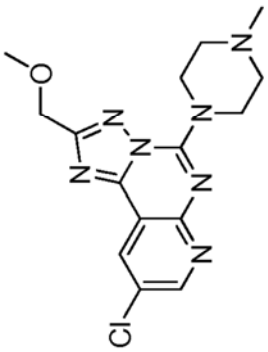
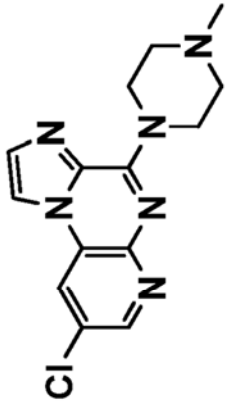
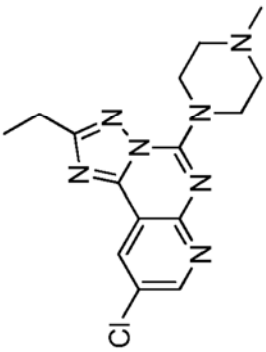
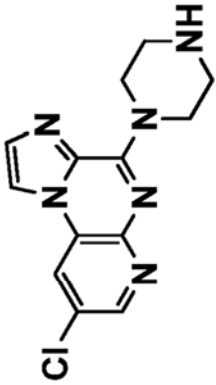
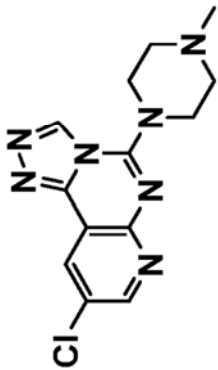
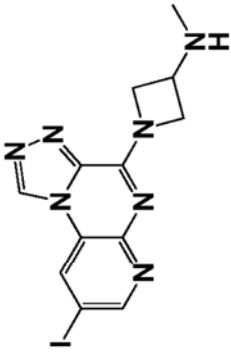
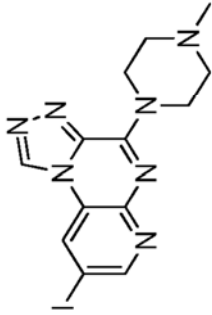
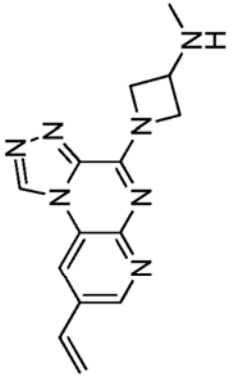
(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	26		32
	27		33
	28		34
	29		35

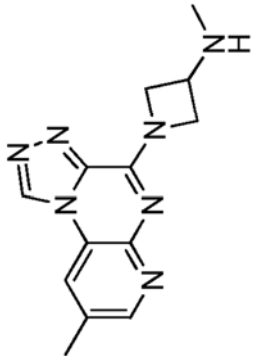
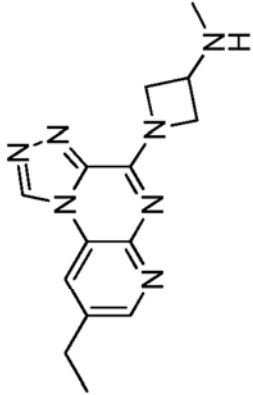
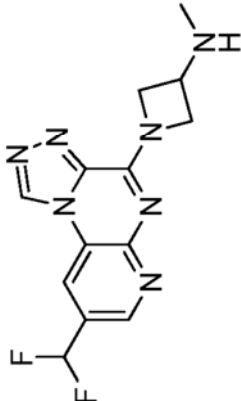
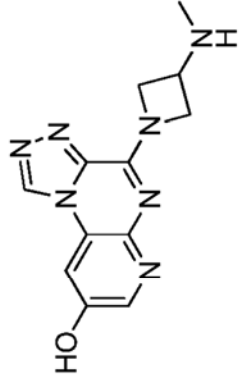
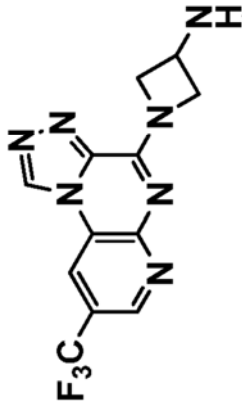
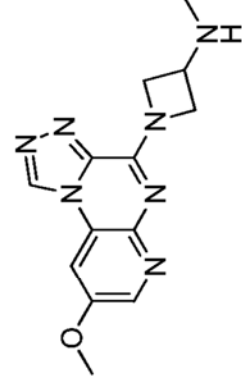
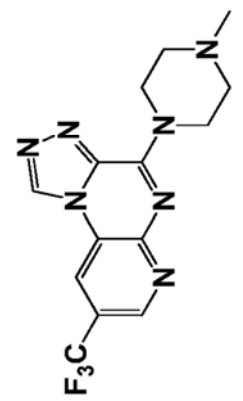
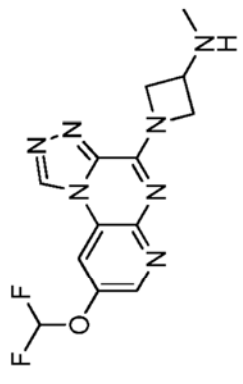
(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	30		36
	37		43
	38		44
	39		45

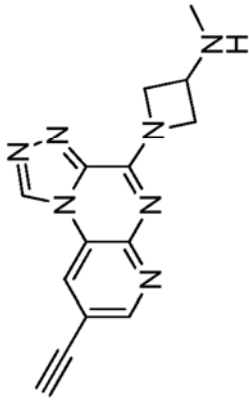
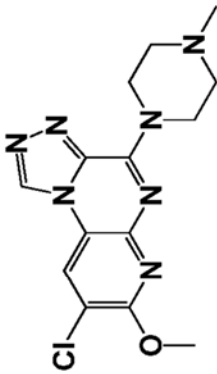
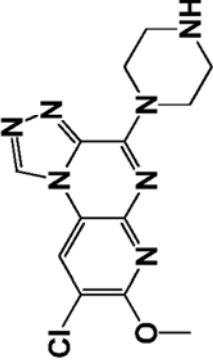
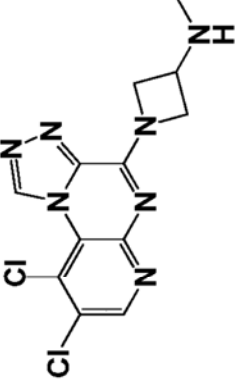
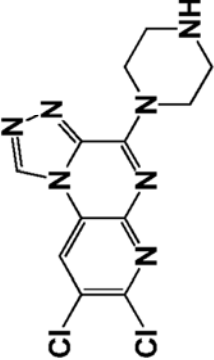
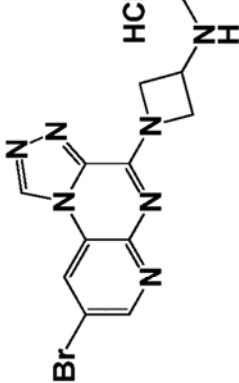
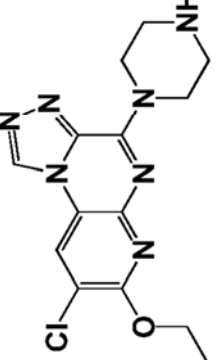
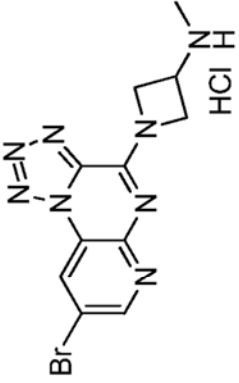
(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	40		46
	41		47
	42		48
	49		55

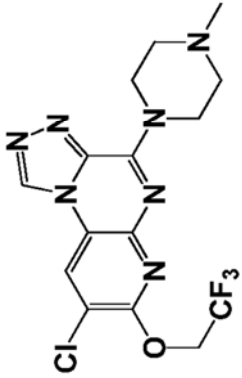
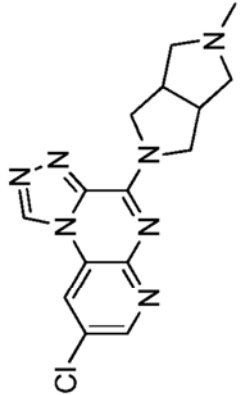
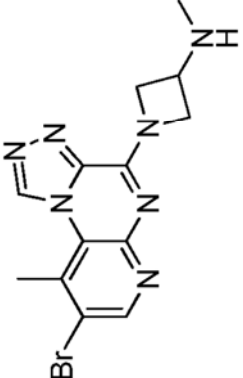
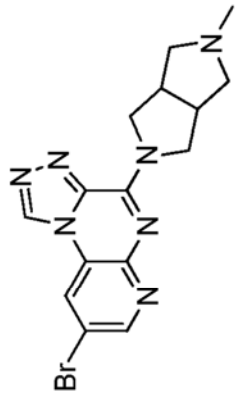
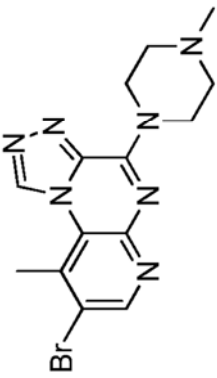
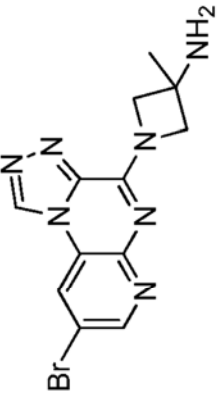
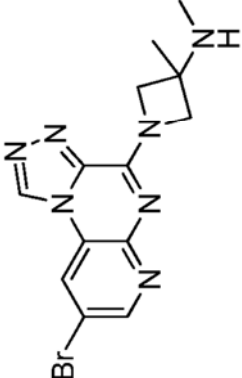
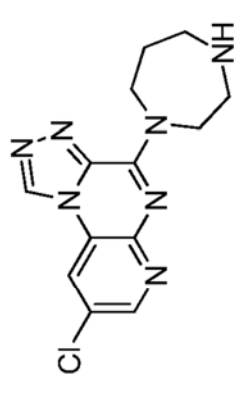
(continuación)

Estructura	Compuesto n°	Estructura	Compuesto n°
	50		56
	51		57
	52		58
	53		59

(continuación)

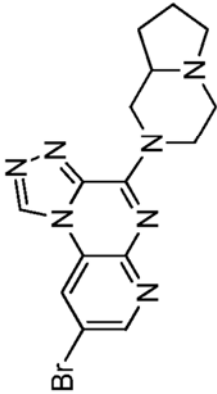
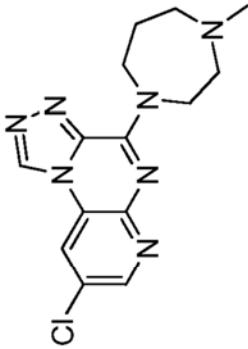
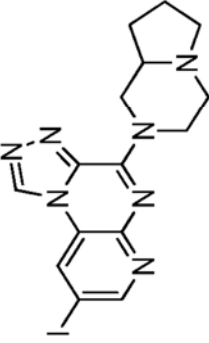
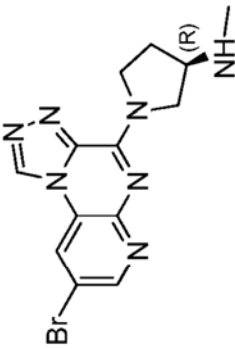
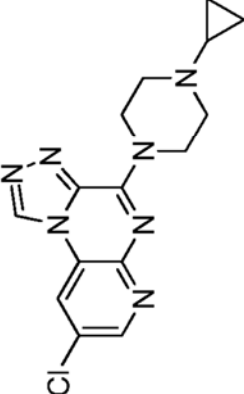
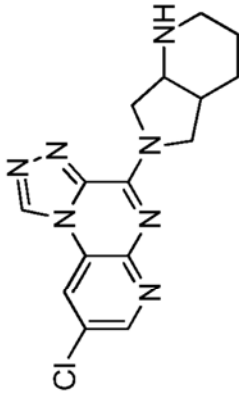
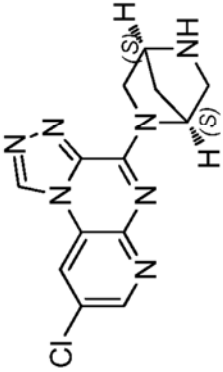
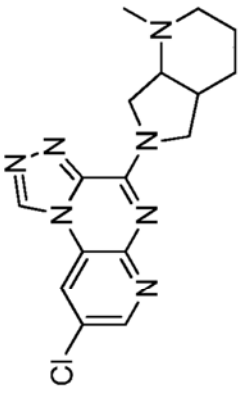
Estructura	Compuesto n°	Estructura	Compuesto n°
	54		60
	61		67
	62		68
	63		69

(continuación)

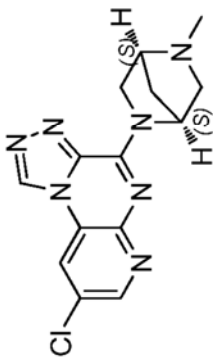
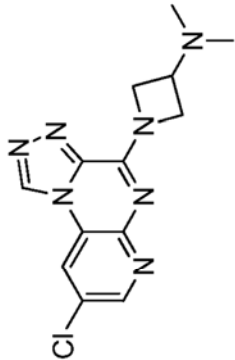
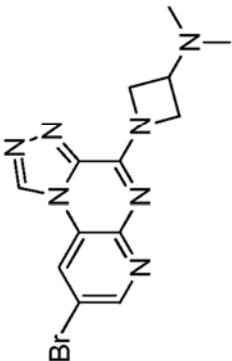
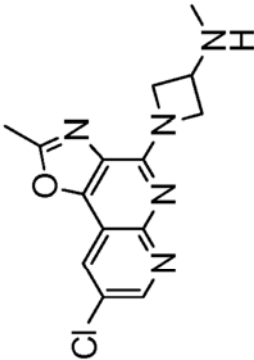
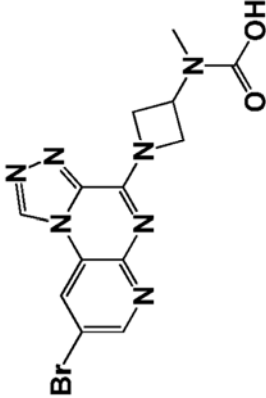
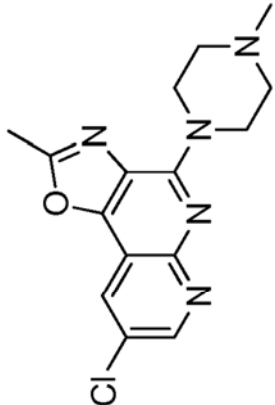
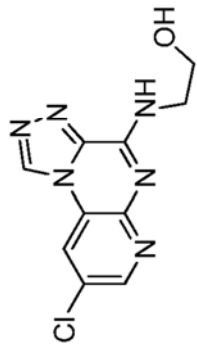
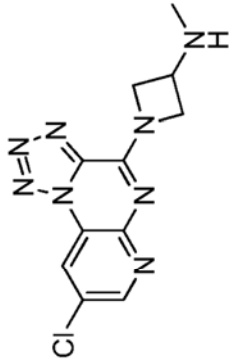
Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	64		70
	65		71
	66		72
	73		79



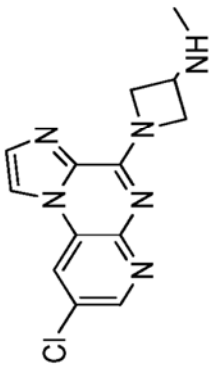
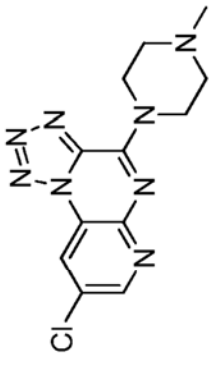
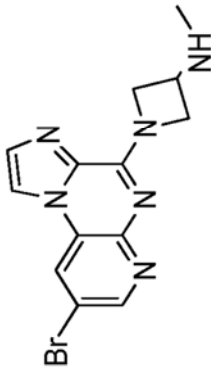
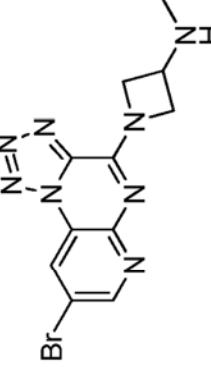
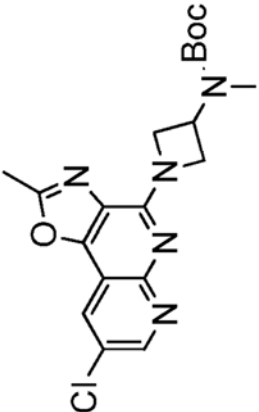
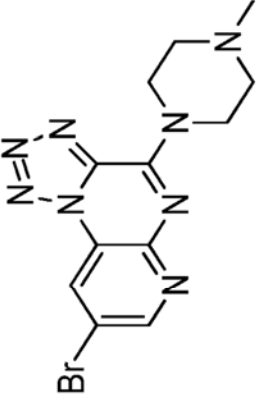
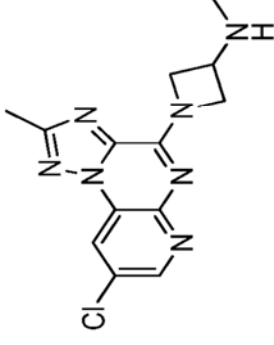
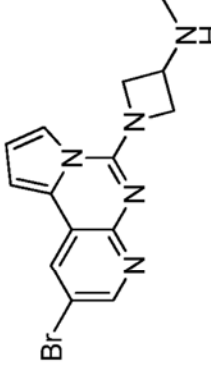
(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	74		80
	75		81
	76		82
	77		83

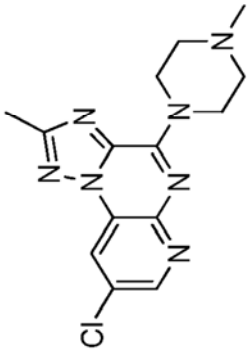
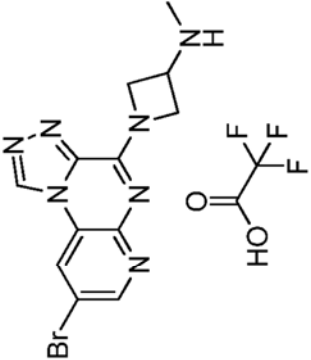
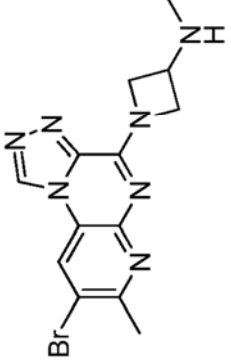
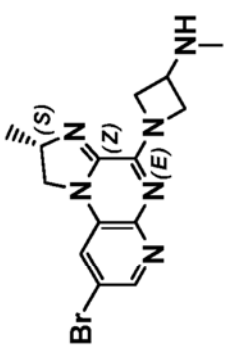
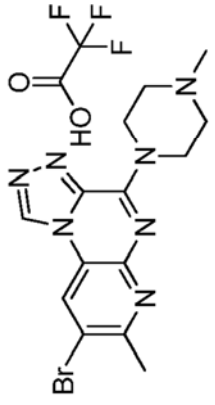
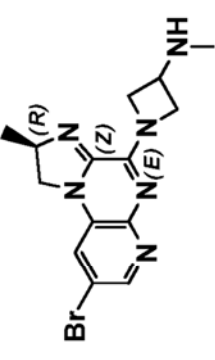
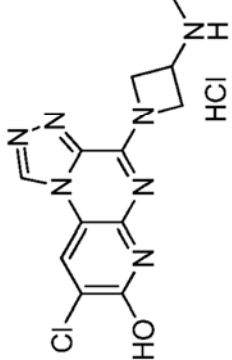
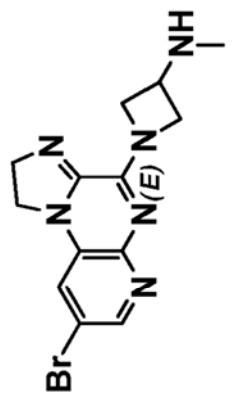
(continuación)

Estructura	Compuesto n°	Estructura	Compuesto n°
	78		84
	85		91
	86		92
	87		93

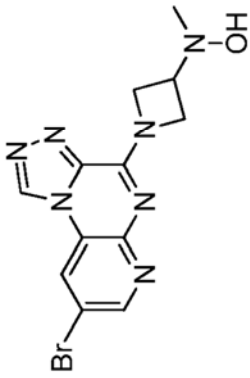
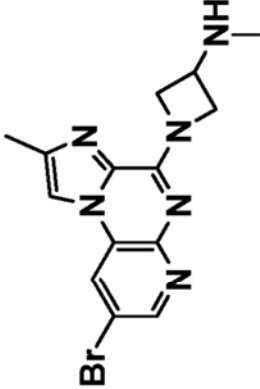
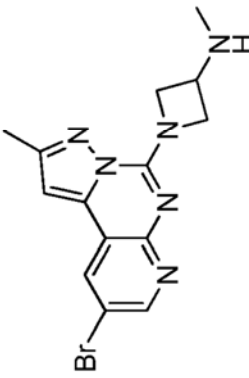
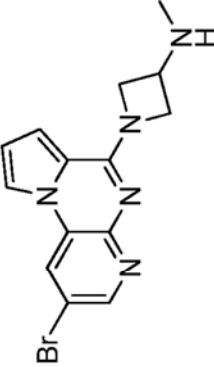
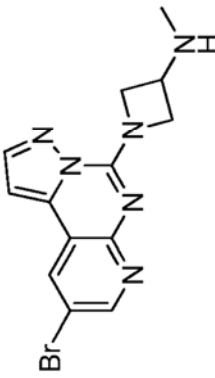
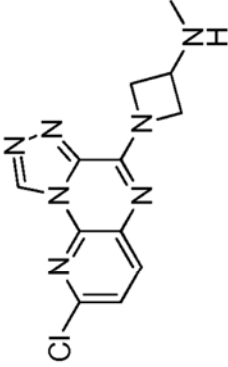
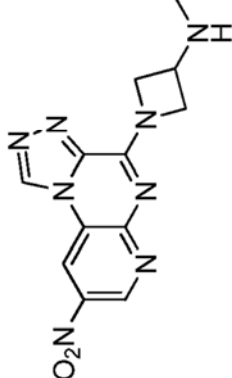
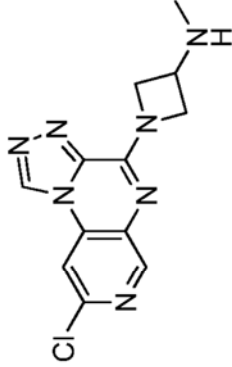
(continuación)

Estructura	Compuesto n°	Estructura	Compuesto n°
	88		94
	89		95
	90		96
	97		103

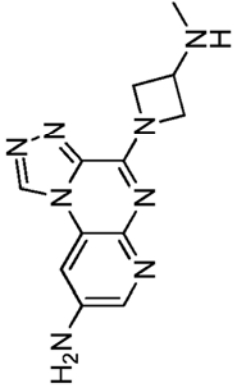
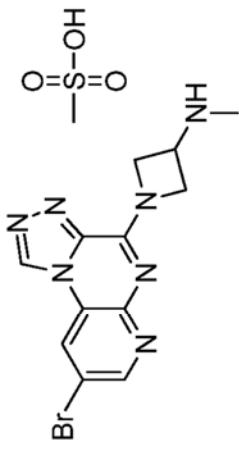
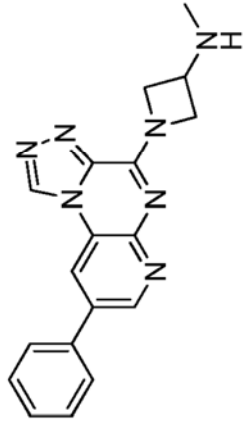
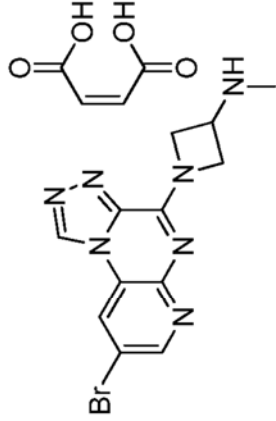
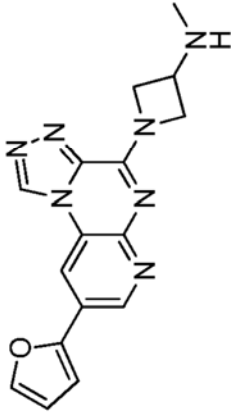
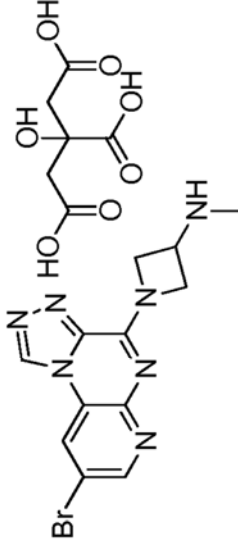
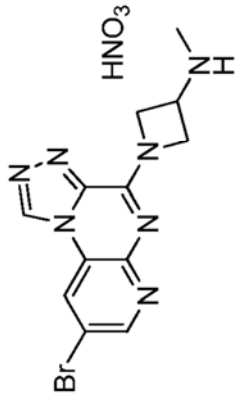
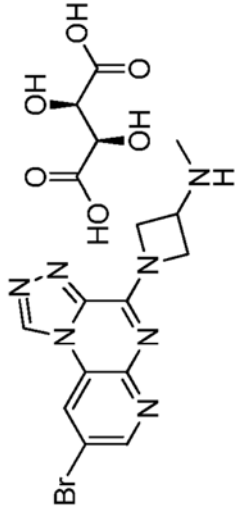
(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	<p>98</p>		<p>104</p>
	<p>99</p>		<p>105</p>
	<p>100</p>		<p>106</p>
	<p>101</p>		<p>107</p>

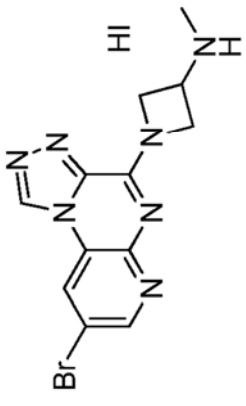
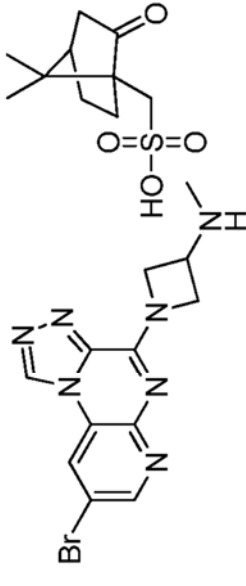
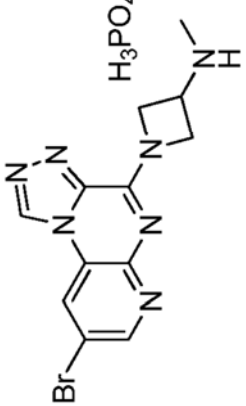
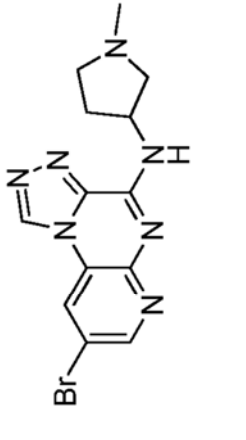
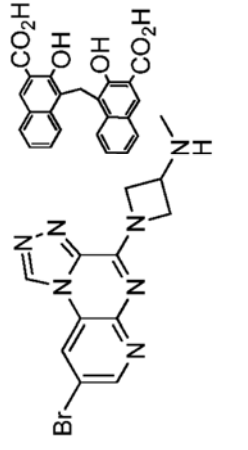
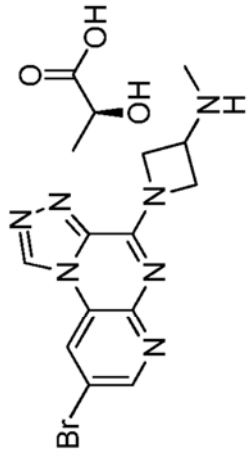
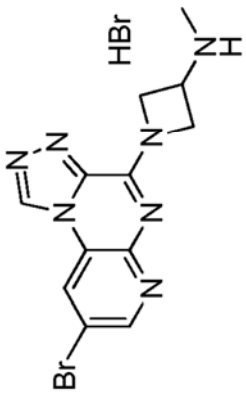
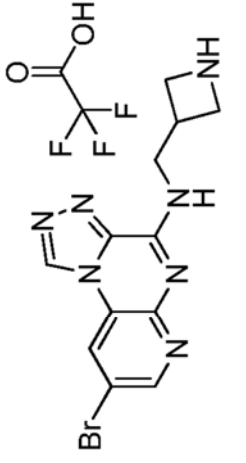
(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	102		108
	109		115
	110		116
	111		117

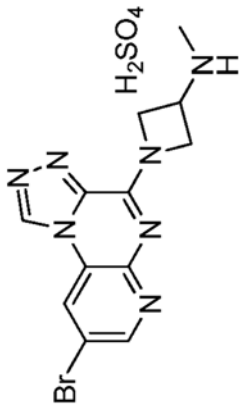
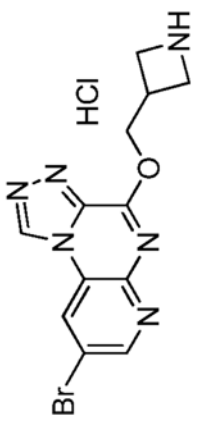
(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	112		118
	113		119
	114		120
	121		127

(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	122		128
	123		129
	124		130
	125		131

(continuación)

Estructura	Compuesto nº	Estructura	Compuesto nº
	126		132

**Ejemplo experimental 1: análisis de la afinidad de unión del receptor humano de histamina 4 (hH4R)**

- 5 Cada compuesto de la presente invención preparado en los ejemplos se diluyó 1.000 veces (v/p) con DMSO, y luego se mezcló 1 µl de la solución diluida del compuesto con 99 µl de la solución tampón de análisis (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4), EDTA 5 mM) para obtener concentraciones de 0,1, 0,3, 1, 3, 10 y 100 µM. Se transfirieron 20 µl de la solución del compuesto preparado a cada pocillo de una placa de 96 pocillos y luego se transfirieron a cada pocillo 20 µl de



5 histamina 100  $\mu\text{M}$  diluida con solución tampón de análisis y DMSO al 1% para calcular el grado de unión no específica y de unión total. Se diluyeron 25  $\mu\text{g}$  de membrana celular con el receptor humano de histamina 4 sobreexpresado (PerkinElmer) en 160  $\mu\text{l}$  de solución tampón de análisis y se transfirieron a cada pocillo. Se diluyó histamina marcada con  $[\text{H}^3]$  (PerkinElmer) a una concentración de 1  $\mu\text{M}$  y se asignaron 20  $\mu\text{l}$  a cada pocillo, y luego se mantuvo en una incubadora a 27°C durante 30 minutos. Terminada la reacción, se transfirieron 200  $\mu\text{l}$  de la mezcla a una placa de fibra de vidrio previamente impregnada con polietilenamina al 0,5%, y luego se eliminó al vacío la histamina marcada con  $[\text{H}^3]$  no unida. Después de lavar 4 veces con 200  $\mu\text{l}$  de solución tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4), la placa se secó en un horno a 37°C durante 18 horas. Se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de solución de cóctel Betascint a cada pocillo y al cabo de 1 hora se midió el valor de CPM (conteo por minuto) de la histamina marcada con  $[\text{H}^3]$ , usando un contador beta (Wallac de TriLux). La afinidad de unión ( $\text{IC}_{50}$ ) del receptor humano de histamina 4 para la presente invención se analizó mediante un programa de Excel y los resultados de análisis se muestran en la tabla 1.

[Tabla 1]

Compuesto	Afinidad de unión ( $\text{IC}_{50}$ ) del receptor humano de histamina 4 (hH4R)
Compuesto 2	506 nM
Compuesto 4	40 nM
Compuesto 7	133 nM
Compuesto 12	67 nM
Compuesto 13	238 nM
Compuesto 16	65 nM
Compuesto 17	177 nM
Compuesto 18	55 nM
Compuesto 19	760 nM
Compuesto 20	380 nM
Compuesto 21	270 nM
Compuesto 23	140 nM
Compuesto 24	36 nM
Compuesto 25	100 nM
Compuesto 26	220 nM
Compuesto 28	490 nM
Compuesto 29	49 nM
Compuesto 31	16 nM
Compuesto 32	73 nM
Compuesto 35	170 nM
Compuesto 39	130 nM
Compuesto 43	70 nM
Compuesto 46	154 nM
Compuesto 47	618 nM
Compuesto 48	65 nM
Compuesto 49	34 nM
Compuesto 50	190 nM
Compuesto 51	710 nM
Compuesto 52	220 nM
Compuesto 52	280 nM
Compuesto 54	200 nM
Compuesto 55	260 nM
Compuesto 58	210 nM
Compuesto 59	890 nM
Compuesto 60	610 nM
Compuesto 62	510 nM
Compuesto 63	580 nM
Compuesto 64	240 nM
Compuesto 65	730 nM
Compuesto 66	300 nM
Compuesto 67	314 nM
Compuesto 68	130 nM
Compuesto 69	35 nM
Compuesto 74	60 nM
Compuesto 75	64 nM
Compuesto 77	490 nM
Compuesto 78	430 nM
Compuesto 88	260 nM

(continuación)

Compuesto	Afinidad de unión (IC50) del receptor humano de histamina 4 (hH4R)
Compuesto 89	360 nM
Compuesto 92	42 nM
Compuesto 93	65 nM
Compuesto 94	62 nM
Compuesto 95	44 nM
Compuesto 96	28 nM
Compuesto 98	11 nM
Compuesto 100	231 nM
Compuesto 104	30 nM
Compuesto 107	620 nM
Compuesto 110	160 nM
Compuesto 111	240 nM
Compuesto 116	240 nM
Compuesto 117	210 nM
Compuesto revelado en la patente WO 2010030785, ejemplo 55	22 nM

#### 5 Ejemplo experimental 2: análisis de la afinidad de unión del receptor humano de histamina 3 (hH3R)

Cada compuesto de la presente invención preparado en los ejemplos se preparó en DMSO a concentraciones de 0,02, 0,06, 0,3 y 2 mM. Se asignaron 10 µl de la solución del compuesto preparado a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, y luego se transfirieron 10 µl de (R)(-)-α-metilhistamina (RaMH) 200 µM diluida con tampón de análisis y 1% de DMSO a cada pocillo para calcular el grado de unión no específica y de unión total. Se diluyeron 15 µg de membrana celular con el receptor humano de histamina 3 sobreexpresado (PerkinElmer) en 160 µl de solución tampón de análisis Tris-HCl (50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM) y se transfirió a cada pocillo. Se diluyó N-α-metilhistamina marcada con [H<sup>3</sup>] (Perkin Elmer) a una concentración de 20 µM, se añadieron 10 µl a cada pocillo y luego se mantuvo en una incubadora a 27°C durante 30 minutos. Después de la reacción se transfirieron 200 µl de la mezcla a una placa de fibra de vidrio previamente impregnada con polietilenamina al 0,5%, y luego se eliminó al vacío la N-α-metilhistamina marcada con [H<sup>3</sup>] no unida. Después de lavar 5 veces con 200 µl de solución tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4), la placa se secó en un horno a 37°C durante 18 horas. Se añadieron 100 µl de solución de cóctel Betascint a cada pocillo y después de 1 hora se midió el valor de CPM de la N-α-metilhistamina marcada con [H<sup>3</sup>], usando un contador beta (Wallac de TriLux). La afinidad de unión (IC50) del receptor humano de histamina 3 para la presente invención se analizó mediante un programa de Excel y los resultados de análisis se muestran en la tabla 2.

[Tabla 2]

Compuesto	Afinidad de unión (IC50) del receptor humano de histamina 3 (hH3R)
Compuesto 1	> 100 µM
Compuesto 2	> 100 µM
Compuesto 3	> 100 µM
Compuesto 4	90 µM
Compuesto 5	> 100 µM
Compuesto 6	> 100 µM
Compuesto 7	> 100 µM
Compuesto 8	> 100 µM
Compuesto 9	> 100 µM
Compuesto 10	> 100 µM
Compuesto 11	> 100 µM
Compuesto 13	> 100 µM
Compuesto 14	> 100 µM
Compuesto 15	> 100 µM
Compuesto 16	> 100 µM
Compuesto 17	> 100 µM
Compuesto 18	> 100 µM
Compuesto 19	> 100 µM
Compuesto 20	> 100 µM
Compuesto 22	> 100 µM
Compuesto 23	> 100 µM
Compuesto 24	> 100 µM
Compuesto 25	> 100 µM

ES 2 687 693 T3

(continuación)

Compuesto	Afinidad de unión (IC50) del receptor humano de histamina 3 (hH3R)
Compuesto 26	> 100 µM
Compuesto 27	> 100 µM
Compuesto 28	> 100 µM
Compuesto 30	> 100 µM
Compuesto 31	> 100 µM
Compuesto 32	> 100 µM
Compuesto 33	> 100 µM
Compuesto 36	> 100 µM
Compuesto 37	> 100 µM
Compuesto 38	> 100 µM
Compuesto 39	> 100 µM
Compuesto 40	> 100 µM
Compuesto 41	> 100 µM
Compuesto 43	97 µM
Compuesto 44	> 100 µM
Compuesto 48	> 100 µM
Compuesto 49	> 100 µM
Compuesto 50	> 100 µM
Compuesto 51	> 100 µM
Compuesto 52	> 100 µM
Compuesto 54	> 100 µM
Compuesto 55	> 100 µM
Compuesto 56	> 100 µM
Compuesto 57	> 100 µM
Compuesto 58	> 100 µM
Compuesto 59	> 100 µM
Compuesto 60	> 100 µM
Compuesto 61	> 100 µM
Compuesto 62	> 100 µM
Compuesto 63	> 100 µM
Compuesto 64	> 100 µM
Compuesto 65	> 100 µM
Compuesto 67	> 100 µM
Compuesto 68	> 100 µM
Compuesto 69	> 100 µM
Compuesto 70	> 100 µM
Compuesto 71	> 100 µM
Compuesto 72	> 100 µM
Compuesto 73	> 100 µM
Compuesto 76	> 100 µM
Compuesto 77	> 100 µM
Compuesto 78	> 100 µM
Compuesto 79	> 100 µM
Compuesto 81	> 100 µM
Compuesto 82	> 100 µM
Compuesto 83	> 100 µM
Compuesto 84	> 100 µM
Compuesto 85	> 100 µM
Compuesto 87	> 100 µM
Compuesto 88	> 100 µM
Compuesto 89	> 100 µM
Compuesto 90	> 100 µM
Compuesto 91	> 100 µM
Compuesto 92	> 100 µM
Compuesto 93	> 100 µM
Compuesto 95	> 100 µM
Compuesto 97	87 µM
Compuesto 99	> 100 µM
Compuesto 100	> 100 µM

(continuación)

Compuesto	Afinidad de unión (IC50) del receptor humano de histamina 3 (hH3R)
Compuesto 101	> 100 µM
Compuesto 102	> 100 µM
Compuesto 104	> 100 µM
Compuesto 105	> 100 µM
Compuesto 106	> 100 µM
Compuesto 107	> 100 µM
Compuesto 108	> 100 µM
Compuesto 109	> 100 µM
Compuesto 110	> 100 µM
Compuesto 111	> 100 µM
Compuesto 112	> 100 µM
Compuesto 113	> 100 µM
Compuesto 114	> 100 µM
Compuesto 115	> 100 µM
Compuesto 116	> 100 µM
Compuesto 117	> 100 µM
Compuesto revelado en la patente WO 2010030785, ejemplo 55	9,0 µM

5 **Ejemplo experimental 3: análisis de la afinidad de unión del receptor humano de serotonina 3 (receptor 5-HT3 humano)**

10 Los ensayos de unión del receptor de serotonina 3 humano para la presente invención se realizaron en Cerep (Poitiers, Francia) y los resultados de análisis se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Compuesto	Afinidad de unión (IC50) del receptor humano de serotonina 3 (h5-HT3R)
Compuesto 18	2,9 µM
Compuesto 24	9,1 µM
Compuesto 25	> 10 µM (0% *)
Compuesto 48	> 10 µM (28% *)
Compuesto 93	> 10 µM (18% *)
Compuesto 95	> 10 µM (25% *)
*: indica el % de grado de inhibición a 10 µM 9,0 µM	

15 **Ejemplo experimental 4: ensayo de solubilidad en solución artificial del tracto gastrointestinal**

[Primera solución]

20 Se añadieron 2,0 g de cloruro sódico a 7,0 ml de ácido clorhídrico al 37% más agua hasta llegar a un volumen total de 1 l. El pH se ajustó exactamente a 1,2 con hidróxido de sodio 1 N o con ácido clorhídrico 1 N. Se tomó una pequeña cantidad (20 ml) de esta solución y se agregó a 25 µl de tritón X-100 hasta llegar a un volumen total de 25 ml.

[Segunda solución]

25 Se mezclaron 0,348 g de hidróxido sódico, 3,438 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 6,186 g de cloruro sódico y agua hasta llegar a un volumen total de 1 l. El pH se ajustó a exactamente 6,5 con hidróxido sódico 1 N o con ácido clorhídrico 1 N. Se tomó una pequeña cantidad (20 ml) de esta disolución y se añadieron 41,25 mg de taurocolato sódico hidrato y 25 µl de lecitina 750 mM disuelta en etanol hasta llegar a un volumen total de 25 ml.

30 [Ensayo]

35 Para cada compuesto de la presente invención obtenido en los ejemplos, las muestras de ensayo se prepararon en la primera y en la segunda solución, respectivamente, a una concentración de 2 mg/ml, y después se agitaron durante 1 minuto, se sonicaron durante otro 1 minuto y se calentaron a 37°C durante 1 hora para la primera solución y durante 2 horas para la segunda solución. Las soluciones calentadas de las muestras de ensayo se filtraron para eliminar los compuestos no disueltos en las mismas. Por último, se tomaron muestras de 100 µl de la solución del compuesto

totalmente disuelto y se añadieron 100 µl de CH<sub>3</sub>CN a la misma para preparar la solución de muestra de ensayo. Para el respectivo análisis de las soluciones de muestra de ensayo, la solubilidad se midió por cromatografía líquida. Los resultados del ensayo de solubilidad en la primera y en la segunda solución se muestran en la tabla 4.

5

[Tabla 4]

Compuesto	Solubilidad (µg/ml)	
	Primera solución (pH = 1,2)	Segunda solución (pH = 6,5)
Compuesto 4	2008,9	1243,6
Compuesto 7	1373,7	1151,2
Compuesto 12	1928,6	679,2
Compuesto 16	1932,6	758,0
Compuesto 18	1593,9	791,2
Compuesto 19	1975,0	1695,5
Compuesto 20	2067,6	1645,0
Compuesto 24	1690,2	939,0
Compuesto 25	1926,5	1385,0
Compuesto 29	1558,4	1993,3
Compuesto 31	2010,3	1978,8
Compuesto 32	1346,4	1151,5
Compuesto 46	1912,7	1102,8
Compuesto 48	1608,2	676,6
Compuesto 50	1986,8	1872,6
Compuesto 52	1674,4	1464,6
Compuesto 68	1820,3	1755,5
Compuesto 69	1813,0	1924,9
Compuesto 74	1527,2	646,5
Compuesto 75	2003,2	722,8
Compuesto 88	1821,3	1576,7
Compuesto 91	1836,1	1944,6
Compuesto 93	1971,8	1305,9
Compuesto 95	1790,7	1126,0
Compuesto 98	1702,7	1092,0
Compuesto 104	1506,8	1559,8
Compuesto 107	1415,2	1569,6
Compuesto 110	1871,9	708,1
Compuesto 111	1900,7	1065,4
Compuesto 116	1939,9	960,4
Compuesto revelado en la patente WO 2010030785, ejemplo 55	1708,3	320,1

#### Ejemplo experimental 5: ensayo de estabilidad metabólica

10 [Preparación de solución microsómica]

El microsoma con una concentración de 20 mg/ml de proteína (humano, de ratón, de rata) se diluyó con tampón de fosfato 0,1 M (pH: 7,4) y se preparó a una concentración de 1,316 mg/ml. El compuesto de la presente invención obtenido en los ejemplos se disolvió en DMSO para preparar una solución 2,5 mM y se diluyó con agua destilada hasta llegar a una solución de 125 µM. La solución diluida del microsoma preparada anteriormente y la solución diluida del compuesto se mezclaron para obtener la solución de microsoma con una concentración de 1,25 mg/ml de proteína y una concentración 6,25 µM de compuesto.

20 [Preparación de solución de NADPH]

Se disolvió NADPH en tampón de fosfato 0,1 M para obtener una solución 5 mM.

[Ensayo]

25 De la solución microsómica con una concentración 6,25 µM del compuesto de la presente invención obtenido en los ejemplos se tomaron respectivamente 80 µl, se pusieron en un baño a 37°C, se mantuvieron así durante 5 minutos y después se inició la reacción añadiendo 20 µl de NADPH 5 mM para llegar a concentraciones finales de 1 mg/ml de proteína microsómica, 5 µM del compuesto y 1 mM de NADPH. La reacción se terminó añadiendo 100 µl de acetonitrilo a los 0, 10, 20 y 30 minutos, se centrifugó y luego se analizó el sobrenadante por cromatografía líquida. La semivida se determinó usando el área del pico del compuesto restante a los 0, 10, 20 y 30 minutos, y a continuación se calculó

30

el parámetro  $CL_{h.int}$ , que representaba la estabilidad metabólica. Los resultados del ensayo de estabilidad metabólica se muestran en la tabla 5.

[Tabla 5]

5

Compuesto	Estabilidad metabólica ( $CL_{h.int}$ ) (ml/min/mg)	
	Ratón	Humano
Compuesto 4	10,22	2,20
Compuesto 7	6,90	NC <sup>y</sup>
Compuesto 12	14,42	3,73
Compuesto 13	3,07	2,71
Compuesto 16	10,42	4,08
Compuesto 17	17,13	5,88
Compuesto 18	1,76	4,20
Compuesto 19	26,16	0,96
Compuesto 20	7,57	1,62
Compuesto 21	7,13	4,87
Compuesto 24	3,05	1,33
Compuesto 25	4,59	4,16
Compuesto 26	6,74	2,45
Compuesto 27	7,27	1,24
Compuesto 29	12,07	3,95
Compuesto 31	28,63	5,19
Compuesto 32	8,39	1,03
Compuesto 38	14,90	7,18
Compuesto 39	5,09	2,84
Compuesto 45	12,99	3,26
Compuesto 48	5,31	0,40
Compuesto 50	9,08	1,90
Compuesto 52	2,05	1,32
Compuesto 53	3,38	2,34
Compuesto 54	0,68	1,16
Compuesto 58	12,74	2,80
Compuesto 59	1,23	1,32
Compuesto 62	7,98	4,17
Compuesto 65	6,49	3,21
Compuesto 68	3,93	0,30
Compuesto 69	14,04	5,69
Compuesto 77	0,32	1,33
Compuesto 78	1,46	2,36
Compuesto 88	11,77	2,87
Compuesto 89	10,71	3,19
Compuesto 93	9,47	4,48
Compuesto 95	18,10	5,50
Compuesto 102	6,78	1,99
Compuesto 107	8,15	5,16
Compuesto 110	1,78	3,88
Compuesto 111	5,23	4,20
Compuesto revelado en la patente WO 2010030785, ejemplo 55	111,63	10,99
NC <sup>y</sup> : no calculable (99,8% restante a los 30 minutos)		

#### Ejemplo experimental 6: ensayo de farmacocinética

[Preparación del fármaco]

10

El compuesto de la presente invención preparado en los ejemplos se disolvió en una solución de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina al 20% para preparar una solución de 5 mg/ml administrable a ratones, y se le añadió sucesivamente DMSO (5%), solución de dextrosa al 5% (94,75%) y ácido clorhídrico 2 N (0,25%) para preparar una solución de 2 mg/ml administrable a ratas.

15

[Ensayo]

El peso de cada ratón ICR y rata SD fue adecuadamente de 20~30g y 200~300g, y la dosificación del compuesto de la presente invención fue de 10 ml/kg para los ratones y de 5 ml/kg para las ratas, administrada por vía oral mediante sonda. Se tomaron muestras de sangre a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas por extracción de sangre venosa orbital mediante un tubo capilar recubierto con un anticoagulante, y luego se guardó en un congelador el plasma separado por centrifugación.

[Análisis]

El plasma extraído de los animales y material de concentración estándar se trataron previamente por extracción en fase sólida y la concentración del compuesto de la presente invención se midió mediante un aparato de cromatografía líquida y espectrometría de masas (Agilent HPLC, API-3000). Según el valor de concentración resultante se halló el parámetro farmacocinético utilizando el programa WinNonlin (versión 6.2) y en las tablas siguientes 6 y 7 se indica el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ), la concentración máxima en sangre ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área infinita bajo la curva ( $ABC_{inf}$ ).

[Tabla 6]

Compuesto	Farmacocinética en ratón		
	$t_{1/2}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$ABC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
Compuesto 4	2,21	14,87	35,58
Compuesto 7	1,28	6,57	16,49
Compuesto 16	1,18	8,27	15,90
Compuesto 18	1,32	12,29	23,71
Compuesto 24	0,96	18,87	32,17
Compuesto 25	1,17	9,76	13,98
Compuesto 31	1,79	11,66	22,36
Compuesto 32	5,39	10,07	74,90
Compuesto 48	1,46	10,21	21,62
Compuesto 93	15,56	10,85	121,23
Compuesto 95	4,03	15,43	98,33
Compuesto revelado en la patente WO 2010030785, ejemplo 55	3,49	3,84	6,65

[Tabla 7]

Compuesto	Farmacocinética en rata		
	$t_{1/2}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$ABC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
Compuesto 4	1,88	1,95	7,74
Compuesto 7	1,62	1,33	3,11
Compuesto 18	1,04	2,59	4,56
Compuesto 24	1,30	2,42	4,51
Compuesto 25	2,21	0,97	2,92
Compuesto revelado en la patente WO 2010030785, ejemplo 55	1,09	0,49	1,06

#### Ejemplo experimental 7: migración de mastocitos inducida por histamina

[Animal]

Se adquirieron ratones Balb/c hembra (7 semanas de vida,  $20 \pm 3$  g) de OrientBio Co., Ltd. Los animales se alojaron en condiciones controladas de temperatura ( $23 \pm 3^\circ\text{C}$ ), humedad ( $50 \pm 5\%$ ) e iluminación, con comida y agua disponible a voluntad.

[Ensayo]

A los ratones se les dosificó un vehículo (ciclodextrina al 20% en agua bidestilada) o el compuesto por administración oral. El compuesto (20 mg/kg) se disolvió en un vehículo y se administró por vía oral a un volumen de 10 ml/kg. Al cabo de 15 minutos los ratones fueron expuestos a la inhalación durante 20 minutos de un aerosol de PBS (solución salina tamponada con fosfato) o de histamina 0,1 M (disuelta en PBS). Este proceso se repitió 2 días. Después de una exposición final, las tráqueas se limpiaron de sangre por perfusión de PBS y se extrajeron. Las tráqueas se fijaron en formaldehído al 10% (p/v) para su posterior sección transversal en parafina y tinción con azul de toluidina. Se calculó el total de mastocitos y se notificó la media. (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 309, 404-413). Los efectos inhibidores del compuesto se muestran en la tabla 8. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional con prueba de Dunnett. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

$$\text{Efecto inhibidor del compuesto (\%)} = \frac{(\text{n}^\circ \text{ de mastocitos del grupo de control} - \text{n}^\circ \text{ de mastocitos del grupo normal}) - (\text{n}^\circ \text{ de mastocitos del grupo experimental} - \text{n}^\circ \text{ de mastocitos del grupo normal})}{(\text{n}^\circ \text{ de mastocitos del grupo de control} - \text{n}^\circ \text{ de mastocitos del grupo normal})} \times 100$$

5

[Tabla 8]

Compuesto	Migración de mastocitos (% de variación respecto al grupo de control)
Compuesto 4	70,3 <sup>1</sup>
Compuesto 7	43,1 <sup>1</sup>
Compuesto 24	60,0 <sup>1</sup>
Compuesto 25	48,4 <sup>1</sup>
Compuesto revelado en la patente WO 2010030785, ejemplo 55	23,1 <sup>1</sup>
"1" denota significación estadística	

**Ejemplo experimental 8: modelo de prurito inducido por histamina en ratones ICR**

10

[Animal]

Se adquirieron ratones ICR hembra (8 semanas de vida) de OrientBio Co., Ltd. Los animales se alojaron en unas condiciones controladas de temperatura (23 ± 3°C), humedad (50 ± 5%) e iluminación, con comida y agua disponible a voluntad.

15

[Ensayo: inducción del prurito y su medición]

Con una maquinilla cortapelo (8000AD, THRIVE) se rasuró el pelo sobre la parte rostral de la espalda 24 horas antes del ensayo, bajo anestesia con isoflurano. Se disolvió histamina (300 nmoles) en suero fisiológico y se inyectó por vía intradérmica un volumen de 40 µl en la parte rostral de la espalda. Se dosificó a los ratones un vehículo (ciclodextrina al 20% en agua bidestilada) o el compuesto mediante administración oral. El compuesto (50 mg/kg) se disolvió en un vehículo (ciclodextrina al 20% en agua bidestilada) y se administró por vía oral a un volumen de 10 ml/kg.

20

25

Los ratones (n = 10 por grupo) se dividieron en 3 grupos (grupo normal, grupo de control y grupo experimental). Los animales fueron aleatorizados conforme a una distribución similar del peso corporal. Se administró un vehículo o el compuesto 20 minutos antes de la inyección de la histamina o del suero fisiológico. Inmediatamente después de la inyección intradérmica los animales se devolvieron a una jaula acrílica (de aproximadamente 30 x 30 x 30 cm, acceso a producción) compuesta de cuatro celdas, en las cuales se habían aclimatado los animales durante al menos 1 hora antes del ensayo, a fin de observar las respuestas al prurito. Se colocó una cámara (Samsung, VLUUNV30) por encima de los ratones para registrar su respuesta. El prurito se midió por conteo ciego del número de rascados durante el periodo de 20 minutos inmediatamente posterior a la inyección intradérmica. Se definió un número de rascados como 3 o más movimientos rápidos de rascado individuales con las patas traseras alrededor del sitio de inyección (J. Allergy Clin. Immunol., 2007, 19 (1), 176-183). Todos los datos se analizaron por Excel y Prism y todos los valores se expresan como la media ± E.S.M. El efecto inhibidor de los compuestos se indica como un porcentaje de respuesta máxima a la histamina (100% en el grupo de control).

30

35

El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional con prueba de Dunnett. Los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los efectos inhibidores del compuesto se muestran en la tabla 9.

40

$$\text{Efecto inhibidor del compuesto (\%)} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de rascados del grupo de control} - \text{n}^\circ \text{ de rascados del grupo experimental}}{\text{n}^\circ \text{ de rascados del grupo de control}} \times 100$$

45

[Tabla 9]

Compuesto	Nº de rascados (% de variación respecto al grupo de control)
Compuesto 4	94,3 <sup>1</sup>
Compuesto 7	61,2 <sup>1</sup>
Compuesto 18	84,3 <sup>1</sup>
Compuesto 24	93,6 <sup>1</sup>
Compuesto 31	89,3 <sup>1</sup>
Compuesto 48	67,3 <sup>1</sup>
Compuesto 95	98,2 <sup>1</sup>
"1" denota significación estadística	



**Ejemplo experimental 9: modelo de prurito inducido por sustancia P en ratones ICR**

[Animal]

5 Se adquirieron ratones ICR hembra (8 semanas de vida) de OrientBio Co., Ltd. Los animales se alojaron en unas condiciones controladas de temperatura (23 ± 3°C), humedad (50 ± 5%) e iluminación, con comida y agua disponible a voluntad.

[Ensayo: inducción del prurito y su medición]

10 Con una maquinilla cortapelo (8000AD, THRIVE) se rasuró el pelo sobre la parte rostral de la espalda 24 horas antes del ensayo, bajo anestesia con isoflurano. Se disolvió sustancia P (100 nmoles) en suero fisiológico y se inyectó por vía intradérmica un volumen de 40 µl en la parte rostral de la espalda. Se dosificó a los ratones un vehículo (ciclo-dextrina al 20% en agua bidestilada) o el compuesto mediante administración oral. El compuesto (50 mg/kg) se disolvió en un vehículo (ciclodextrina al 20% en agua bidestilada) y se administró por vía oral a un volumen de 10 ml/kg.

15 Los ratones (n = 10 por grupo) se dividieron en 3 grupos (grupo normal, grupo de control y grupo experimental). Los animales fueron aleatorizados conforme a una distribución similar del peso corporal. Se administró un vehículo o el compuesto 20 minutos antes de la inyección de la sustancia P o del suero fisiológico. Inmediatamente después de la inyección intradérmica los animales se devolvieron a una jaula acrílica (de aproximadamente 30 x 30 x 30 cm, acceso a producción) compuesta de cuatro celdas, en las cuales se habían aclimatado los animales durante al menos 1 hora antes del ensayo, a fin de observar las respuestas al prurito. Se colocó una cámara (Samsung, VLUUNV30) por encima de los ratones para registrar su respuesta. El prurito se midió por conteo ciego del número de rascados durante el periodo de 20 minutos inmediatamente posterior a la inyección intradérmica. Se definió un número de rascados como 20 25 3 o más movimientos rápidos de rascado individuales con las patas traseras alrededor del sitio de inyección (J. Toxicol. Sci. 2009, 34(4), 427-431; J. Pharmacol. Sci. 2006, 100, 285-288). Todos los datos se analizaron por Excel y Prism y todos los valores se expresan como la media ± E.S.M. El efecto inhibitor de los compuestos se indica como un porcentaje de respuesta máxima a la histamina (100% en el grupo de control). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante ANOVA unidireccional con prueba de Dunnett. Los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente 30 significativos. Los efectos inhibidores del compuesto se muestran en la tabla 10.

$$\text{Efecto inhibitor del compuesto (\%)} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de rascados del grupo de control} - \text{n}^\circ \text{ de rascados del grupo experimental}}{\text{n}^\circ \text{ de rascados del grupo de control}} \times 100$$

35

[Tabla 10]

Compuesto	Nº de rascados (% de variación respecto al grupo de control)
Compuesto 4	50,8
Compuesto 7	60,5 <sup>1</sup>
Compuesto 18	42,6
Compuesto 24	74,5 <sup>1</sup>
Compuesto 48	33,5 <sup>1</sup>
Compuesto 95	80,7 <sup>1</sup>
"1" denota significación estadística	

**Ejemplo experimental 10: modelo de prurito inducido por el compuesto 48/80 en ratones ICR**

40

[Animal]

45 Se adquirieron ratones ICR hembra (8 semanas de vida) de OrientBio Co., Ltd. Los animales se alojaron en unas condiciones controladas de temperatura (23 ± 3°C), humedad (50 ± 5%) e iluminación, con comida y agua disponible a voluntad.

[Ensayo: inducción del prurito y su medición]

50 Con una maquinilla cortapelo (8000AD, THRIVE) se rasuró el pelo sobre la parte rostral de la espalda 24 horas antes del ensayo, bajo anestesia con isoflurano. Se disolvió compuesto 48/80 (100 µmoles) en suero fisiológico y se inyectó intradérmicamente un volumen de 40 µl en la parte rostral de la espalda. Se dosificó a los ratones un vehículo (ciclo-dextrina al 20% en agua bidestilada) o el compuesto mediante administración oral. El compuesto (50 mg/kg) se disolvió en un vehículo (ciclodextrina al 20% en agua bidestilada) y se administró por vía oral a un volumen de 10 ml/kg.

55 Los ratones (n = 10 por grupo) se dividieron en 3 grupos (grupo normal, grupo de control y grupo experimental). Los animales fueron aleatorizados conforme a una distribución similar del peso corporal. Se administró un vehículo o el compuesto 20 minutos antes de la inyección del compuesto 48/80 o del suero fisiológico. Inmediatamente después de

la inyección intradérmica los animales se devolvieron a una jaula acrílica (de aproximadamente 30 x 30 x 30 cm, acceso a producción) compuesta de cuatro celdas, en las cuales se habían aclimatado los animales durante al menos 1 hora antes del ensayo, a fin de observar las respuestas al prurito. Se colocó una cámara (Samsung, VLUUNV30) por encima de los ratones para registrar su respuesta. El prurito se midió por conteo ciego del número de rascados durante el periodo de 20 minutos inmediatamente posterior a la inyección intradérmica. Se definió un número de rascados como 3 o más movimientos rápidos de rascado individuales con las patas traseras alrededor del sitio de inyección (J. Pharmacol. Sci. 2006, 100, 285-288; European J. of Pharmacol. 2002, 448, 175-183). Todos los datos se analizaron por Excel y Prism y todos los valores se expresan como la media ± E.S.M. El efecto inhibidor de los compuestos se indica como porcentaje de respuesta máxima a la histamina (100% en el grupo de control). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional con prueba de Dunnett. Los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los efectos inhibidores del compuesto se muestran en la tabla 11.

$$\text{Efecto inhibidor del compuesto (\%)} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de rascados del grupo de control} - \text{n}^\circ \text{ de rascados del grupo experimental}}{\text{n}^\circ \text{ de rascados del grupo de control}} \times 100$$

[Tabla 11]

Compuesto	Nº de rascados (% de variación respecto al grupo de control)
Compuesto 4	49,6 <sup>1</sup>
Compuesto 18	59,9 <sup>1</sup>
Compuesto 24	47,9 <sup>1</sup>
Compuesto 48	30,3
Compuesto 95	93,6 <sup>1</sup>
"1" denota significación estadística	

**Ejemplo experimental 11: modelo de dermatitis atópica inducida por oxazolona en ratones Balb/c**

[Animal]

Se adquirieron ratones Balb/c hembra (8 semanas de vida) de OrientBio Co., Ltd. Los animales se alojaron en unas condiciones controladas de temperatura (23 ± 3°C), humedad (50 ± 5%) e iluminación, con comida y agua disponible a voluntad.

[Ensayo]

En el día inicial (día 1) los ratones se sensibilizaron mediante la aplicación tópica de 50 µl de oxazolona al 1% en acetona y aceite de oliva (proporción 4:1) sobre la piel abdominal. En los días 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24 y 26 se aplicaron 25 µl de oxazolona al 0,2% por vía tópica en la cara interna de la oreja derecha de cada ratón. Entre los días 8 y 28, el compuesto de la presente invención se administró por vía oral (10 ml/kg) dos veces al día, por la mañana y por la tarde, y los días 12, 19 y 27 se midió el grosor de la oreja derecha del ratón. El día 28 se extrajo el tejido de la oreja del ratón, se fijó en solución de formalina al 10% y luego se preparó un portaobjetos de tejido, se tiñó con H&E (hematoxilina y eosina) y después se observó el grosor de la oreja (Journal of Investigative Dermatology, 2008, 128, 79-86). El análisis estadístico se realizó por ANOVA unidireccional con prueba de Dunnett. Los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los efectos inhibidores de los compuestos se muestran en la tabla 12.

$$\text{Efecto inhibidor del compuesto (\%)} = \frac{(\text{grosor de oreja del grupo de control} - \text{grosor de oreja del grupo normal}) - (\text{grosor de oreja del grupo experimental} - \text{grosor de oreja del grupo normal})}{(\text{grosor de oreja del grupo de control} - \text{grosor de oreja del grupo normal})} \times 100$$

[Tabla 12]

Compuesto	Grosor de la epidermis de la oreja (% de variación respecto al grupo de control)
Compuesto 4 (100 mg/kg, BID)	47,2
Compuesto 24 (100 mg/kg, BID)	51,2 <sup>1</sup>
Compuesto 95 (50 mg/kg, BID)	34,9
Compuesto revelado en la patente WO 2010030785, ejemplo 55 (100 mg/kg, BID)	8,0
"1" denota significación estadística	

**Ejemplo experimental 11: determinación del efecto farmacológico en la dermatitis atópica inducida por la aplicación externa de Dermatophagoides farinae en ratones NC/Nga**

50

## [Animal]

Se adquirieron ratones NC/Nga hembra (3 semanas de vida, 15-17 g) de Central Lab. Animal Inc. Los animales se alojaron en unas condiciones controladas de temperatura ( $23 \pm 3^\circ\text{C}$ ), humedad ( $50 \pm 5\%$ ) e iluminación, con comida y agua disponible a voluntad.

## [Ensayo]

Se rasuró el pelo de la espalda de los ratones con una maquinilla cortapelo y el resto se eliminó por completo con crema de afeitar. Para alterar la barrera se aplicaron 150  $\mu\text{l}$  de dodecil sulfato sódico al 4% (SDS) sobre la piel afeitada. La pomada Df (100 mg/ratón) se aplicó dos veces por semana durante 3 semanas. El compuesto se administró por vía oral dos veces al día, por la mañana y la tarde, durante 3 semanas, y luego se evaluó la gravedad de la dermatitis los días 2, 7, 10, 14 y 21. El desarrollo de (1) eritema / hemorragia, (2) cicatrización / sequedad, (3) edema, (4) excoriación / erosión se puntuó respectivamente como 0 (ninguno), 1 (leve), 2 (moderado) y 3 (grave). La puntuación total de piel se definió como la suma de las puntuaciones individuales. (Scandinavian Journal of Immunol. 2011, 73, 536-545). El análisis estadístico se realizó por ANOVA unidireccional con prueba de Dunnett. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Los efectos de mejora de las lesiones cutáneas se muestran en la tabla 13.

[Tabla 13]

Compuesto	Puntuación de las lesiones cutáneas (día 21)
Grupo normal (sin Df)	0,0
Grupo de control (Df)	9,0
Compuesto 24 (25 mg/kg, BID)	7,2
Compuesto 24 (50 mg/kg, BID)	4,4 <sup>1</sup>

"1" denota significación estadística

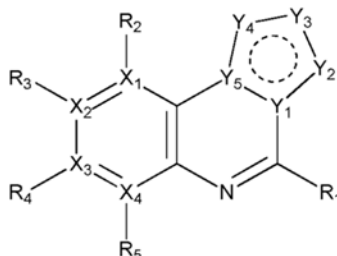
Como se ha indicado anteriormente, el compuesto de la presente invención fue sustancialmente mejor en solubilidad y estabilidad metabólica en comparación con los fármacos convencionales. Como resultado del análisis comparativo de la farmacocinética mediante el empleo de modelos de ratón ICR y rata SD, el compuesto de la presente invención mostró unos efectos superiores en el perfil farmacocinético, tales como el ABC y la concentración máxima en sangre, 7-8 veces mayores en comparación con el compuesto descrito en la patente WO 2010/030785. Se encontró que la migración inducida por histamina de células inflamatorias tales como los mastocitos y eosinófilos está mediada por el receptor de histamina 4 (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305, 1212-1221), y los antagonistas del receptor de histamina 4 podrían tener un efecto antiinflamatorio al suprimir el incremento de células inflamatorias. De acuerdo con la mejora del perfil farmacocinético, el compuesto de la presente invención mostró unos efectos farmacológicos superiores, 3 veces más que el compuesto descrito en la patente WO 2010/030785, como resultado de un ensayo para suprimir la migración a la tráquea de los mastocitos inducida por histamina. El compuesto de la presente invención mostró unos fuertes efectos antipruriginosos en el modelo de prurito inducido por histamina y similares, así como fuertes efectos antiinflamatorios en el modelo atópico inducido por oxazolona, que es uno de los miméticos humanos (J. Invest. Dermatol. 2008, 128, 79-86), en comparación con el compuesto descrito en la patente WO 2010/030785.

Además, el compuesto de la presente invención mostró los mismos o más fuertes efectos en la mejora del aspecto de la piel en el modelo atópico de ratones NC/Nga, que es el mimético humano (J. Clin. Invest. 1999, 104, 1097-1105), en comparación con el Tacrolimus, actualmente empleado como fármaco atópico. Por lo tanto es de esperar que sea muy eficaz para tratar pacientes atópicos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico de fórmula 1

5 [Fórmula 1]



donde

- 10 X<sub>1</sub> es C, cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,  
 R<sub>1</sub> es un mono- o poli-heterociclilo saturado o insaturado de 3-12 miembros que comprende 1-3 heteroátomos  
 (preferiblemente heteroátomos escogidos entre N, O y S), en el cual R<sub>1</sub> está sin sustituir o está sustituido con 1-3  
 sustituyentes escogidos entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>; o R<sub>1</sub> se elige entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y  
 R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -CN;  
 15 -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; -alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>; -amino; -amido;  
 -alquilcarboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -carboxilo (-COOH); -acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -OH; -nitro (-NO<sub>2</sub>); -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; -heterociclilo; y -O-alquil-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterociclilo, el cual es un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos  
 (preferiblemente heteroátomos escogidos entre N, O y S),  
 con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N, R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe,  
 20 cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> es independientemente C o un heteroátomo (preferiblemente un heteroátomo seleccionado  
 independientemente entre N, O y S), siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean heteroátomos  
 escogidos independientemente entre N, O y S,  
 cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,  
 Y<sub>4</sub> puede estar sustituido con -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 25 cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre -H; -alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; -heterociclilo; -amino-  
 mono o di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino-mono- o di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterociclilo; -alquilcarboxilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y -carboxilo (-COOH); siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que  
 lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos escogidos entre N, O y S),  
 R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -amino; -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino; -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; -S-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino-mono- o  
 30 di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -S-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterociclilo; -O-heterociclilo; o -O-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterociclilo, siendo el heterociclilo  
 un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos  
 escogidos entre N, O y S), y  
 R<sub>9</sub> se elige entre -H; -OH; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -amino-mono o di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; -heterociclilo; -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; -heteroarilo de 5-12 miembros; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 35 -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -amino; -amido; -acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -CN; -carboxilo (-COOH); -alquilcarboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y -nitro  
 (-NO<sub>2</sub>), donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, alqueno, alquinilo, acilo y arilo  
 puede estar independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo con 1-3  
 sustituyentes) seleccionados del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), -CN, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -  
 amino, -amido, -carboxilo (-COOH), -acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, -nitro (-NO<sub>2</sub>), heterociclilo y fenilo, siendo el heterociclilo un  
 40 heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos  
 escogidos entre N, O y S); o  
 3-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 1);  
 3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 5);  
 6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 6);  
 45 (R)-1-(3-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (compuesto 11);  
 1-(2-bromopirido[3,2-e]pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 103);  
 1-(2-bromopirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 115); o  
 1-(2-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 116),  
 o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo.

2. El compuesto heterocíclico o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo según  
 la reivindicación 1, en el cual cada X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> es independientemente C o N y X<sub>4</sub> es N.

3. El compuesto heterocíclico o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo según  
 55 la reivindicación 1, en el cual cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> es independientemente C o un heteroátomo (seleccionado  
 preferiblemente de manera independiente entre N, O y S), siempre que al menos tres entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean N.

4. El compuesto heterocíclico o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1, en el cual R<sub>1</sub> es un mono- o poli-heterociclilo saturado o insaturado de 3-8 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente heteroátomos elegidos entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes escogidos entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>.
5. El compuesto heterocíclico o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1, en el cual R<sub>3</sub> se elige entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -halógeno (-F, Cl, -Br, -I); -CN; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y -OH.
6. El compuesto heterocíclico o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1, en el cual  
X<sub>1</sub> es C,  
cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,  
R<sub>1</sub> es un mono- o poli-heterociclilo saturado o insaturado de 3-12 miembros que comprende 1-3 heteroátomos (preferiblemente elegidos entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes escogidos entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se escoge independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -CN; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -perhaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>; y -OH,  
con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N, R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe,  
cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> es independientemente C o un heteroátomo (preferiblemente un heteroátomo seleccionado de manera independiente entre N, O y S), siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S,  
cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,  
Y<sub>4</sub> puede estar sustituido con -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se elige independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y -carboxilo (-COOH),  
R<sub>8</sub> se elige entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y  
R<sub>9</sub> se elige entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, alqueno y alquino, independientemente, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH y -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (elegidos preferiblemente entre N, O y S).
7. El compuesto heterocíclico o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1, en el cual  
X<sub>1</sub> es C,  
cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,  
R<sub>1</sub> es un heterociclilo saturado o insaturado de 3-12 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente elegidos entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes escogidos entre -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se escoge independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -CN; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> y -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N, R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe,  
cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> se elige independientemente entre C, N y O, siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean N u O,  
cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,  
cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se elige independientemente entre -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y  
R<sub>9</sub> se elige entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, alqueno y alquino, independientemente, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes escogidos del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH y -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (elegidos preferiblemente entre N, O y S).
8. El compuesto heterocíclico o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1, en el cual  
X<sub>1</sub> es C,  
cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,  
R<sub>1</sub> es un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente elegidos entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se escoge independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I); -CN; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> y -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N, R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe,  
cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> se elige independientemente entre C, N y O, siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean N,  
cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,  
cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se elige independientemente entre -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sub>9</sub> se elige entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,

donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, alqueno y alquino, independientemente, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes escogidos del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH y -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (elegidos preferiblemente entre N, O y S).

9. El compuesto heterocíclico o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1, en el cual

X<sub>1</sub> es C,

cada X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es independientemente C o N, siempre que al menos uno entre X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> sea N,

R<sub>1</sub> es un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (preferiblemente elegidos entre N, O y S), donde R<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o distintos; y cada uno de ellos se escoge independientemente entre -H; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), con la condición de que si X<sub>2</sub> es N, R<sub>3</sub> no existe; si X<sub>3</sub> es N, R<sub>4</sub> no existe; y si X<sub>4</sub> es N, R<sub>5</sub> no existe,

cada Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> se elige independientemente entre C, N y O, siempre que al menos dos entre Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> sean N,

cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> puede estar sustituido independientemente con R<sub>9</sub>,

cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se elige independientemente entre -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sub>9</sub> se elige entre -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

donde cada uno de los grupos alquilo y heterociclilo, independientemente, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes escogidos del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH y -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo el heterociclilo un heterociclilo saturado o insaturado de 3-6 miembros que lleva 1-3 heteroátomos (elegidos preferiblemente entre N, O y S).

10. El compuesto heterocíclico o un racemato, un isómero R o S, o una sal farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo formado por:

3-Metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 1);

8-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 2);

4-(4-Metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 3);

8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 4);

3-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 5);

6-(4-Metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 6);

8-Cloro-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 7);

1-(8-Cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 8);

(R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (compuesto 9);

(R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (compuesto 10);

(R)-1-(3-cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilpirrolidin-3-amina (compuesto 11);

8-Bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 12);

4-(4-Metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo (compuesto 13);

8-Cloro-1-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 14);

8-Cloro-1-metil-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 15);

8-Bromo-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 16);

7,8-Dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 17);

1-(8-Cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 18);

(S)-8-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 19);

(S)-8-cloro-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 20);

8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonitrilo (compuesto 21);

8-Cloro-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 22);

8-Cloro-7-etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 23);

1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 24);

4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo (compuesto 25);

4-(Piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-carbonitrilo (compuesto 26);

1-(7,8-Dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 27);

8-Cloro-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonitrilo (compuesto 28);

8-Cloro-4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 29);

(R)-1-(8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina (compuesto 30);

9-Cloro-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 31);

9-Cloro-2-metil-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 32);

1-(9-Cloro-2-metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 33);

9-Cloro-2-ciclopropil-N,N-dietilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-amina (compuesto 34);

9-Cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 35);

1-(9-Cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 36);

9-Cloro-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 37);

9-Cloro-2-ciclopropil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 38);

9-Cloro-2-ciclopropil-5-(piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 39);

- 9-Cloro-2-(metoximetil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 40);  
 9-Cloro-2-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto 41);  
 9-Cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (compuesto 42);  
 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (compuesto 43);  
 5 1-(8-Cloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 44);  
 8-Cloro-2-metil-4-(piperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftilidina (compuesto 45);  
 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina (compuesto 46);  
 8-Cloro-4-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazina (compuesto 47).  
 1-(8-Yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 48);  
 10 8-Yodo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 49);  
 N-metil-1-(8-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 50);  
 1-(8-(Difluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 51);  
 N-Metil-1-(8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 52);  
 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-8-(trifluorometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 53);  
 15 1-(8-Etilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 54);  
 N-Metil-1-(8-vinilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 55);  
 1-(8-Etilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 56);  
 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (compuesto 57);  
 1-(8-Metoxipirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 58);  
 20 1-(8-(Difluorometoxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 59);  
 8-Cloro-7-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 60);  
 8-Cloro-7-metoxi-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 61);  
 7,8-Dicloro-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 62);  
 8-Cloro-7-etoxi-4-(piperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 63);  
 25 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 64);  
 1-(8-Bromo-9-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 65);  
 8-Bromo-9-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 66);  
 1-(8,9-Dicloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 67);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina hidrocioruro (compuesto 68);  
 30 1-(8-Bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina hidrocioruro (compuesto 69);  
 8-Cloro-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 70);  
 8-Bromo-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 71);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-3-metilazetidín-3-amina (compuesto 72);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,3-dimetilazetidín-3-amina (compuesto 73);  
 35 8-Bromo-4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 74);  
 4-(Hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-8-yodopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 75);  
 8-Cloro-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 76);  
 4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-8-cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 77);  
 8-Cloro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto  
 40 78);  
 8-Cloro-4-(1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 79);  
 8-Cloro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 80);  
 (R)-1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilpirrolidín-3-amina (compuesto 81);  
 8-Cloro-4-(hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 82);  
 45 8-Cloro-4-(1-metilhexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto  
 83);  
 1-(8-Cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,N-dimetilazetidín-3-amina (compuesto 84);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N,N-dimetilazetidín-3-amina (compuesto 85);  
 Ácido(1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbámico (compuesto 86);  
 50 2-((8-Cloropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)amino)etanol (compuesto 87);  
 1-(8-Cloroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 88);  
 1-(8-Bromoimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 89);  
 terc-butil(1-(8-cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina-4-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato (compuesto 90);  
 1-(8-Cloro-2-metiloxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 91);  
 55 8-Cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)oxazolo[4,5-c][1,8]naftilidina (compuesto 92);  
 1-(8-Cloropirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 93);  
 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 94);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 95);  
 8-Bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e]tetrazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 96);  
 60 1-(8-Cloro-2-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 97);  
 8-Cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 98);  
 1-(8-Bromo-7-metilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 99);  
 8-Bromo-7-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (compuesto 100);  
 8-Cloro-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ol, sal de HCl (compuesto 101);  
 65 N-(1-(8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-il)-N-metilhidroxilamina (compuesto 102);  
 1-(2-Bromopirido[3,2-e]pirrol[1,2-c]pirimidín-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 103);

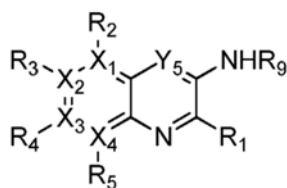
- 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina 2,2,2-trifluoroacetato (compuesto 104);  
 (S)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 105);  
 5 (R)-1-(8-bromo-2-metil-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 106);  
 1-(8-Bromo-1,2-dihidroimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 107);  
 1-(8-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 108);  
 1-(9-Bromo-2-metilpirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 109);  
 10 1-(9-Bromopirazolo[1,5-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 110);  
 N-metil-1-(8-nitropirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 111);  
 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-amina (compuesto 112);  
 N-metil-1-(8-fenilpirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)azetidín-3-amina (compuesto 113);  
 1-(8-(Furan-2-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 114);  
 15 1-(2-Bromopirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 115);  
 1-(2-Cloropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 116);  
 1-(8-Cloropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina (compuesto 117);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido metanosulfónico (compuesto 118);  
 20 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido maleico (compuesto 119);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico (compuesto 120);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido nítrico (compuesto 121);  
 25 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido yodhídrico (compuesto 122);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido fosfórico (compuesto 123);  
 30 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido 4,4'-metilén-bis(3-hidroxi-2-naftoico) (compuesto 124);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido bromhídrico (compuesto 125);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido sulfúrico (compuesto 126);  
 35 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccínico (compuesto 127);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (compuesto 128);  
 40 8-Bromo-N-(1-metilpirrolidin-3-il)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-amina (compuesto 129);  
 1-(8-Bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-il)-N-metilazetidín-3-amina, sal de ácido (S)-2-hidroxiopropanoico (compuesto 130);  
 N-(azetidín-3-ilmetil)-8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-4-amina, sal de ácido trifluoroacético (compuesto 131); y  
 45 4-(Azetidín-3-ilmetoxi)-8-bromopirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, sal de ácido clorhídrico (compuesto 132).

11. Un método para obtener un compuesto heterocíclico que tenga la estructura de la fórmula 1 según lo definido en la reivindicación 1, o un racemato, un isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende las etapas de:

- 50 (a) preparar un compuesto de fórmula 3 por arilación de un compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H;  
 (b) preparar un compuesto de fórmula 2 por arilación del compuesto preparado de la fórmula 3; y  
 (c) ciclar el compuesto preparado de la fórmula 2 (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

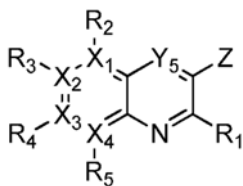
55

[Fórmula 2]



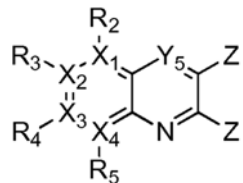


[Fórmula 3]



5

[Fórmula 4]

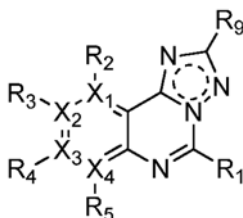


10 de modo que, en las fórmulas 2 a 4, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub> e Y<sub>5</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo reactivo saliente.

12. Un método para obtener un compuesto heterocíclico que tenga la estructura de la fórmula 5, que corresponde a la fórmula 1 definida en la reivindicación 1, donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>4</sub> son N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende las etapas de:

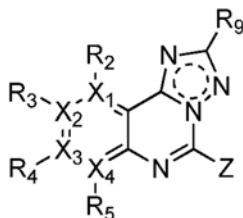
- 15 (a) preparar un compuesto de fórmula 9 por halogenación de un compuesto de fórmula 10;  
 (b) preparar un compuesto de fórmula 8 por cianación del compuesto preparado de fórmula 9;  
 (c) preparar un compuesto de fórmula 7 por acilación del compuesto preparado de fórmula 8;  
 (d) preparar un compuesto de fórmula 6 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 7 y luego halogenarlo;  
 y  
 20 (e) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 6 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

[Fórmula 5]



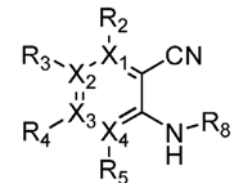
25

[Fórmula 6]



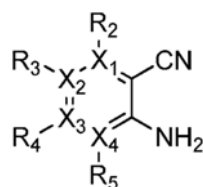
30

[Fórmula 7]



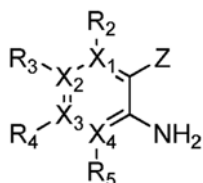
35

[Fórmula 8]

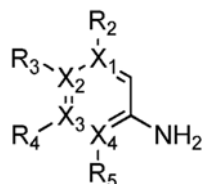


[Fórmula 9]

5



[Fórmula 10]



10

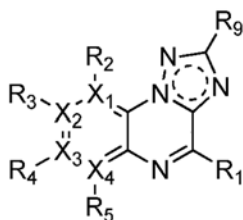
de modo que, en las fórmulas 5 a 10, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo reactivo saliente.

13. Un método para obtener un compuesto heterocíclico que tenga la estructura de la fórmula 11, que corresponde a la fórmula 1 definida en la reivindicación 1, donde Y<sub>2</sub>, Y<sub>4</sub> e Y<sub>5</sub> son N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende las etapas de:

- (a) preparar un compuesto de fórmula 16 por arilación de un compuesto de fórmula 17;  
 (b) preparar un compuesto de fórmula 15 por imidación del compuesto preparado de fórmula 16;  
 (c) preparar un compuesto de fórmula 14 por acilación del compuesto preparado de fórmula 15;  
 (d) preparar un compuesto de fórmula 13 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 14;  
 (e) preparar un compuesto de fórmula 12 por reducción del compuesto preparado de fórmula 13 y luego halogenarlo; y  
 (f) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 12 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

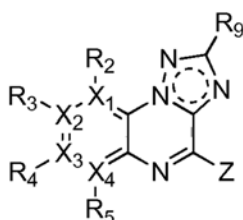
25

[Fórmula 11]



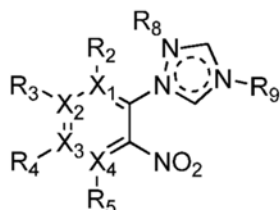
30

[Fórmula 12]



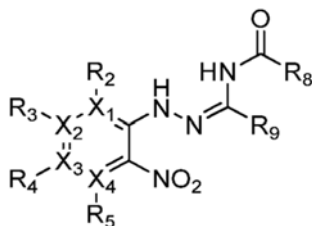
35

[Fórmula 13]



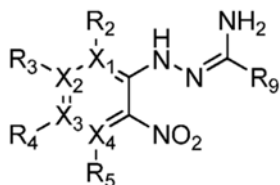
5

[Fórmula 14]



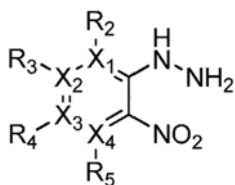
10

[Fórmula 15]



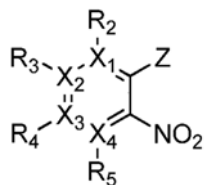
15

[Fórmula 16]



20

[Fórmula 17]

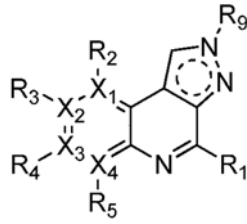


de modo que, en las fórmulas 11 a 17, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo reactivo saliente.

14. Un método para obtener un compuesto heterocíclico que tenga la estructura de la fórmula 18, que corresponde a la fórmula 1 definida en la reivindicación 1, donde Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> son N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende las etapas de:

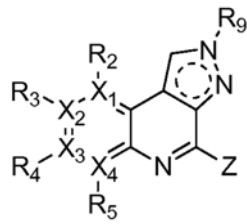
- (a) preparar un compuesto de fórmula 21 mediante reacción de Friedel-Craft de un compuesto de fórmula 23 con un compuesto de fórmula 22;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 20 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 21;
- (c) preparar un compuesto de fórmula 19 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 20; y
- (d) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 19 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

[Fórmula 18]



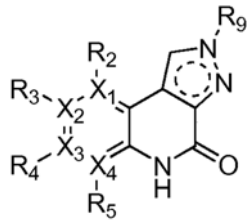
5

[Fórmula 19]

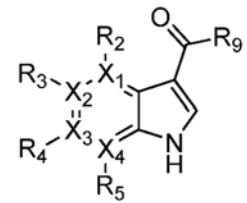


[Fórmula 20]

10

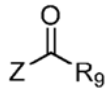


[Fórmula 21]



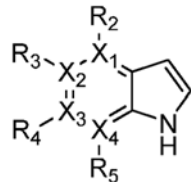
15

[Fórmula 22]



20

[Fórmula 23]



25

de modo que, en las fórmulas 18 a 23, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo reactivo saliente.

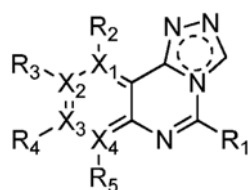
15.

Un método para obtener un compuesto heterocíclico que tenga la estructura de la fórmula 24, que corresponde a la fórmula 1 definida en la reivindicación 1, donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> e Y<sub>4</sub> son N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende las etapas de:

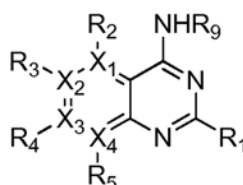
30

- (a) preparar un compuesto de fórmula 28 por ciclación de un compuesto de fórmula 29;  
 (b) preparar un compuesto de fórmula 27 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 28, seguida de hidroxilación;  
 (c) preparar un compuesto de fórmula 26 por arilación del compuesto preparado de fórmula 27 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H seguida de halogenación;  
 (d) preparar un compuesto de fórmula 25 por arilación del compuesto preparado de fórmula 26; y  
 (e) ciclar el compuesto preparado de fórmula 25 (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

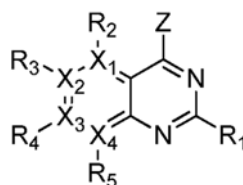
[Fórmula 24]



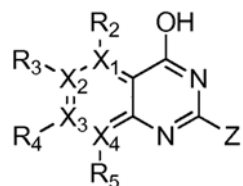
[Fórmula 25]



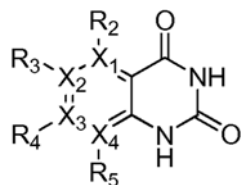
[Fórmula 26]



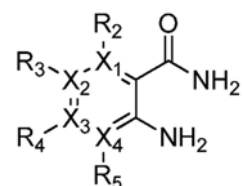
[Fórmula 27]



[Fórmula 28]



[Fórmula 29]

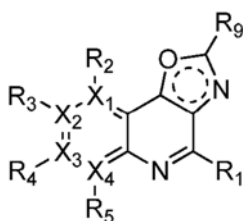


de modo que, en las fórmulas 24 a 29, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo reactivo saliente.

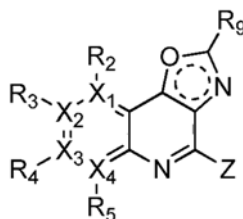
16. Un método para obtener un compuesto heterocíclico que tenga la estructura de la fórmula 30, que corresponde a la fórmula 1 definida en la reivindicación 1, donde Y<sub>2</sub> es N e Y<sub>4</sub> es O, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende las etapas de:

- (a) preparar un compuesto de fórmula 36 por esterificación de un compuesto de fórmula 37;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 35 por arilación del compuesto preparado de fórmula 36;
- (c) preparar un compuesto de fórmula 34 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 35;
- (d) preparar un compuesto de fórmula 33 mediante la reacción de adición de enolato al compuesto preparado de fórmula 34;
- (e) preparar un compuesto de fórmula 32 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 33;
- (f) preparar un compuesto de fórmula 31 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 32; y
- (g) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 31 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

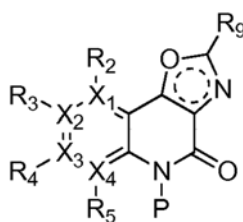
[Fórmula 30]



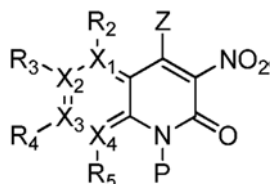
[Fórmula 31]



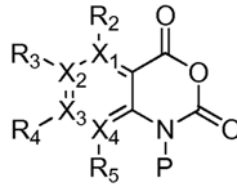
[Fórmula 32]



[Fórmula 33]

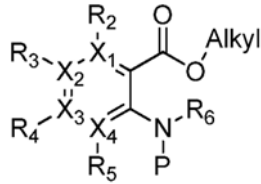


[Fórmula 34]



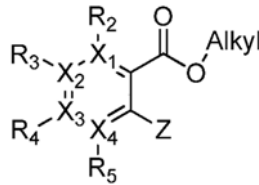
5

[Fórmula 35]



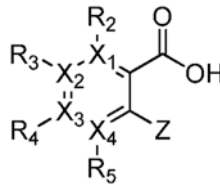
10

[Fórmula 36]



15

[Fórmula 37]



20

de modo que, en las fórmulas 30 a 37, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; P representa un grupo protector tal como *para*-metoxibencilo, 3',5'-dimetoxibencilo, tri-metoxibencilo; y Z representa un grupo reactivo saliente.

25

17. Un método para obtener un compuesto heterocíclico que tenga la estructura de la fórmula 38, que corresponde a la fórmula 1 definida en la reivindicación 1, donde Y<sub>1</sub> es N y cada Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> es independientemente C o N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende las etapas de:

30

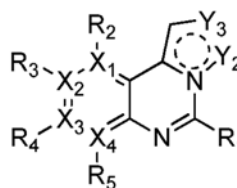
(a) preparar un compuesto de fórmula 40 mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki de un compuesto de fórmula 42 con un compuesto de fórmula 41;

(b) preparar un compuesto de fórmula 39 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 40; y

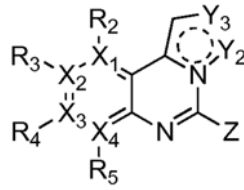
(c) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 39 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

35

[Fórmula 38]

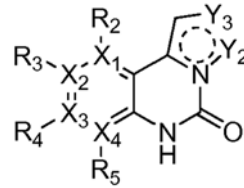


[Fórmula 39]



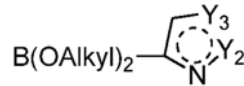
5

[Fórmula 40]

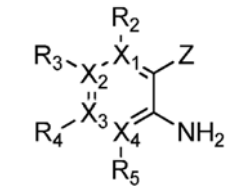


10

[Fórmula 41]



[Fórmula 42]



15

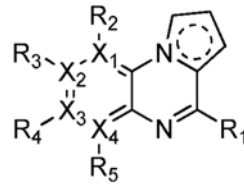
de modo que, en las fórmulas 38 a 42, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo reactivo saliente.

18. Un método para obtener un compuesto heterocíclico que tenga la estructura de la fórmula 38, que corresponde a la fórmula 1 definida en la reivindicación 1, donde Y<sub>5</sub> es N, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende las etapas de:

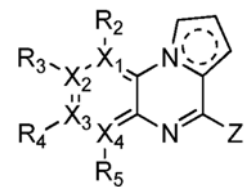
- (a) preparar un compuesto de fórmula 46 por pirrolación de un compuesto de fórmula 47;
- (b) preparar un compuesto de fórmula 45 por ciclación del compuesto preparado de fórmula 46;
- (c) preparar un compuesto de fórmula 44 por halogenación del compuesto preparado de fórmula 45; y
- (d) llevar a cabo la arilación del compuesto preparado de fórmula 44 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-H (o puede comprender una etapa de desprotección de R<sub>1</sub>):

30

[Fórmula 43]



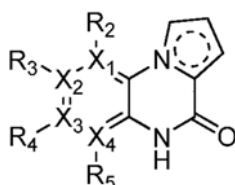
[Fórmula 44]



35

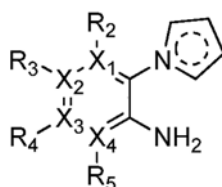


[Fórmula 45]



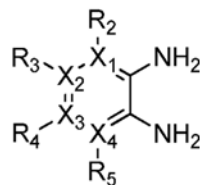
5

[Fórmula 46]



10

[Fórmula 47]



15

de modo que, en las fórmulas 43 a 47, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son los mismos que se han definido para la fórmula 1; y Z representa un grupo reactivo saliente.

20

19. Una composición farmacéutica que lleva una cantidad efectiva de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un racemato, isómero R o S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

20. La composición farmacéutica según la reivindicación 19, la cual va destinada tratamiento o a la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor humano de histamina 4 (hH4R), seleccionadas del grupo constituido por enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades oculares, enfermedades cutáneas, enfermedades respiratorias, enfermedades del dolor y enfermedades cardíacas.

30

21. La composición farmacéutica según la reivindicación 20, la cual va destinada tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo formado por pólipos nasales, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, rinitis viral, prurito nasal, sinusitis, congestión nasal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, eccema, piel pruriginosa, urticaria, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, inflamación ocular, sequedad ocular, disfunción cardíaca, arritmia, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor osteoartístico, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mediada por el sistema inmunitario (también llamada de tipo I), lupus, adherencias postoperatorias, cáncer y trastornos vestibulares.