

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 4 de febrero de 2021 con el N° NC2021/0001251, por INCYTE CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS DE PIRAZINA FUSIONADOS COMO INHIBIDORES DE A2A/A2B", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/040496 del 3 de julio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 924 el 19 de abril de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 16681 de 11 de octubre de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante presentó junto a la respuesta radicada el 22 de febrero de 2024 bajo el No. NC2021/0001251, nuevas reivindicaciones 1 a 15 que reemplazan las originalmente presentadas, se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el radicado No. NC2021/0001251 el 22 de febrero de 2024 superan las objeciones del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, dado que se ha eliminado el disclaimer que no tenía claridad porque no delimitaba correctamente la solicitud, se ha hecho una delimitación donde Cy¹ es 3-cianofenilo o 3-ciano-2-fluorofenilo y se han delimitado los radicales R² y R⁴.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el No. NC2021/0001251 el 22 de febrero de 2024, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a compuestos derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)/benzonitrilo sustituidos, que difieren de la información del estado de la técnica más cercano WO2004092177, en que en la posición de Cy¹ se encuentra una sustitución del tipo 3-cianofenilo o 3-ciano-2-fluorofenilo y en la posición de R⁴ se encuentra un sustituyente del tipo fenilo-alquilo C₁₋₃-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₃-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃-, OR^{a4}, C(O)R^{b4} y S(O)₂R^{b4}.

Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto relacionado con la actividad como inhibidores de A2A/A2B, por lo que resultan adecuados contra patologías como cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Al revisar el capítulo descriptivo y particularmente la tabla 1, se observa que los compuestos de la invención mostraron datos de actividad en el siguiente rango (datos de A2A_Ki y los datos de A2B_cAMP_EC50): «†» indica A2A_Ki o A2B_cAMP_EC50 ≤ 10 nM, «††» indica A2A_Ki o A2B_cAMP_EC50 > 10 nM, pero ≤ 100 nM. «†††» indica A2A_Ki o A2B_cAMP_EC50 > 100 nM, pero ≤ 1 μ M; y «††††» indica A2A_Ki o A2B_cAMP_EC50 es mayor de 1 μ M (tabla 1).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 15 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0001251 el 26 de julio de 2023, y teniendo en cuenta el objeto de la invención, el título quedará de la siguiente manera: “COMPUESTOS DERIVADOS DE [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL) BENZONITRILO SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE A2A/A2B”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“COMPUESTOS DERIVADOS DE [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)
BENZONITRILO SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE A2A/A2B”**

Clasificación IPC: C07D 487/04, C07D 519/00, A61P 9/00, A61P 25/28, A61P 29/00, A61P 35/00, A61K 31/4985.

Reivindicaciones: 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el No. NC2021/0001251 el 22 de febrero de 2024, de acuerdo con el Anexo No. 1.

Titular: INCYTE CORPORATION.

Dirección: 1801 AUGUSTINE CUT-OFF WILMINGTON, DELAWARE 19803, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Yong LI, Pei GAN, Xiaozhao WANG, Zhiyong YU, Peter Niels CARLSEN, Gia HOANG, Wenyu ZHU, Wenqing YAO, Liangxing WU y Chao QI.

Prioridades N°: 5/07/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/694,138.
5/11/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/755,845.

Solicitud internacional N°: PCT/US2019/040496 **Fecha:** 3 de julio de 2019.

Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

Vigente desde: 3 de julio de 2019

Hasta: 3 de julio de 2039.

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a INCYTE CORPORATION advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 27 de junio de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.06.27
17:01:19 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

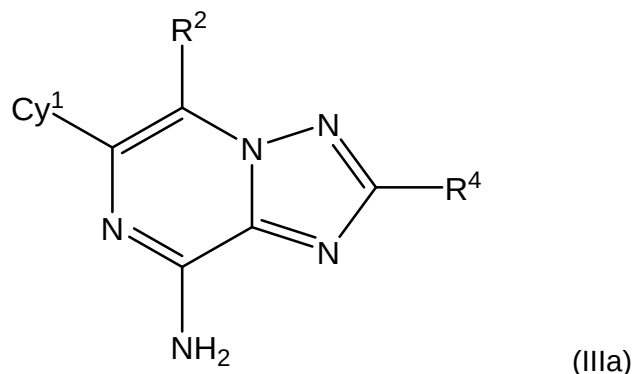
Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto de Fórmula (IIIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Cy¹ es 3-cianofenilo o 3-ciano-2-fluorofenilo;

R² se selecciona de H, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R² se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R²^A seleccionados independientemente;

cada R²^A se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y OH, en donde dicho alquilo C₁₋₆ de R²^A se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R²^B seleccionados independientemente;

cada R²^B se selecciona independientemente de D, halo y OH;

R⁴ se selecciona de fenilo-alquilo C₁₋₃⁻, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻, OR^{a4}, C(O)R^{b4} y S(O)₂R^{b4}, en donde cada fenilo-alquilo C₁₋₃⁻, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻ y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻ de R⁴ se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁴^A seleccionados independientemente;

cada R^{a4} y R^{b4} se selecciona independientemente de fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻, en donde cada fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻ de R^{a4} y R^{b4} se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁴^A seleccionados independientemente;

cada R⁴^A se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻, OR^{a41}, S(O)₂R^{b41} y NR^{c41}R^{d41}, en donde cada alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻ de R⁴^A se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁴^B seleccionados independientemente;

cada R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada alquilo C₁₋₆ y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} y R^{d41} se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁴^B seleccionados independientemente;

cada R⁴^B se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻, CN, OR^{a42}, C(O)R^{b42}, C(O)OR^{a42} y NR^{c42}R^{d42}, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₃⁻ de R⁴^B se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁴^C seleccionados independientemente;

cada R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} y R^{d42} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆,

Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 5-7 miembros, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 5-7 miembros de R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

cada R^{4C} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , CN, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$ y $S(O)_2R^{b43}$, en donde cada alquilo C_{1-6} de R^{4C} se encuentra sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

cada R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} de R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se encuentra sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c43} y R^{d43} , unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente; y

cada R^{4D} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} y OH.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de hidrógeno, unidos a átomos de carbono de cualquier sustituyente alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo o cualesquiera grupos de enlace -alquilo C_{1-6} -, alqueno, alqueno y alquino se reemplaza con un átomo de deuterio.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 se selecciona de 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 1-propil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 3,6-dihidropiridin-4-il-1(2H)-carboxamida, piridin-4-ilo, 4-(1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-ilo, 2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-ilo, 1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo y 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 se selecciona de fenil-alquilo C_{1-6} -, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6} -, en donde cada fenil-alquilo C_{1-6} - y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6} - de R^4 se encuentra sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH y halo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 se selecciona de heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^2 se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , y OH, en donde dicho alquilo C_{1-6} de R^{2A} se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente; y

cada R^{2B} se selecciona independientemente de D, halo y OH.

6. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 se selecciona de 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 4-metiloxazol-5-ilo, 4-etiloxazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-ilo, 2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazol-5-ilo, 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 6-hidroxipiridin-3-ilo, 2,6-dimetilpiridin-4-ilo, 3-metil-1H-pirazol-4-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-ilo, oxazol-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-6-ilo, 3-fluoropiridin-4-ilo y 1-(metil-d3)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es H.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de

Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

este, en donde R⁴ se selecciona de piridin-2-ilmetilo, 1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-ilo, 7*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 2-fluorofenoxi, hidroxipiridin-2-ilmetilo, 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencilo, (imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)metilo, (pirazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)metilo, (2*H*-indazol-2-il)metilo, (1*H*-indazol-1-il)metilo, (2,6-difluorofenil)(hidroxi)metilo, (2,5-difluorofenil)(hidroxi)metilo, (2,3-difluorofenil)(hidroxi)metilo, (2-fluorofenil)(hidroxi)metilo, (2-clorofenil)(hidroxi)metilo, hidroxifenilmetilo, fenilsulfonilo, benzo[*d*]oxazol-4-ilmetilo, 2-fluoro-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)bencilo, 2-fluoro-6-((6-metil-5-oxo-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)metil)bencilo, 2-fluoro-6-((6-oxohexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metil)bencilo, 2-fluoro-6-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencilo, 2-fluoro-6-((3-oxopiperazin-1-il)metil)bencilo, 2-fluoro-6-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencilo, 2-fluoro-6-(((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)bencilo, 2-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencilo, amino(2,6-difluorofenil)metilo, (2,6-difluorofenil)(metilamino)metilo, (2,6-difluorofenil)((2-hidroxietil)amino)metilo, amino(2-fluorofenil)metilo, amino(2,6-difluorofenil)metilo, (3-(oxazol-5-il)piridin-2-il)metilo, 2-fluoro-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencilo, (1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil)pirrolidin-2-il)metilo, 2-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-6-fluorobencilo, (2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)(hidroxi)metilo, 2-fluoro-6-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)bencilo, (2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)(hidroxi)metilo, 2-fluoro-6-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)bencilo, (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)(hidroxi)metilo, 2-fluoro-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-pirazol-4-il)bencilo, 2-fluoro-6-((6-oxohexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metil)fenil)(hidroxi)metilo, 2-fluoro-6-(1-((trans)-3-(metilamino)ciclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)bencilo, 2-(1-(2-cianoetil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-fluorobencilo, 2-fluoro-6-(1-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)bencilo, (3-metilpiridin-2-il)metoxi, (3-((1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)piridin-2-il)metilo, (3-((1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)piridin-2-il)metilo, (3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il)metilo, 2-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)bencilo y (6-metoxipiridin-2-il)metilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R² se selecciona de heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros en donde cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros se encuentra sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de grupos alquilo C₁₋₃;

y

R⁴ es fenilo-alquilo C₁₋₃- o piridil-alquilo C₁₋₃-, en donde cada fenil-alquilo C₁₋₃- y piridil-alquilo C₁₋₃- se encuentra sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH y halo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 seleccionado de:

3-(8-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo;

ácido (S)-1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)pirrolidina-3-carboxílico;

ácido 1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)azetidina-3-carboxílico;

3-(2-((1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(2-((7*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-(2-fluorofenoxi)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo;

Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

3-(8-Amino-2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-5-(4-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-5-(4-etiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-5-(3-metilpiridin-4-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilmetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(2-((2H-Indazol-2-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(2-((1H-Indazol-1-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-((2,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-((2,3-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-((2-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-(hidroxi(fenil)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-(fenilsulfonil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-5-(6-hidroxipiridin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(benzo[d]oxazol-4-ilmetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

Ácido (R)-1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-((6-metil-5-oxo-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-((6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)bencil)-5-

Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

(S)-3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

2-((2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)amino)acetamida;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((3-oxopiperazin-1-il)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

Ácido (1S,3S)-3-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)amino)ciclobutano-1-carboxílico

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

(S)-3-(8-amino-2-(2-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

Ácido (R)-1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico;

3-(8-amino-2-(amino(2,6-difluorofenil)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2,6-difluorofenil)(metilamino)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)((2-hidroxietil)amino)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(amino(2-fluorofenil)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(amino(2,6-difluorofenil)metil)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-((3-(oxazol-5-il)piridin-2-il)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

(S)-3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-((6-metil-5-oxo-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)metil)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-5-(4-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-5-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-5-(2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

3-(8-amino-2-((1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirrolidin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(2-(2-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-6-fluorobencil)-8-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(oxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-(piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2-fluoro-6-((6-oxohexahidropirrol-1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)fenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

2-(4-(2-((8-amino-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

2-(4-(2-((8-amino-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-((trans)-3-(metilamino)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-(1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-il)-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-2-((3-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-Amino-2-((3-((1-(piridin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)piridin-2-il)metil)-

Resolución N° 34196

Ref. Expediente N° NC2021/0001251

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-2-((3-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-Amino-2-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

(S)-3-(8-Amino-2-(2-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;

3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;

3-(8-amino-5-(1-(metil-d3)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo; y

3-(8-amino-2-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

11. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es 3-(8-Amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

12. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

13. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es 3-(8-amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

14. Un compuesto seleccionado de:
(8-amino-6-(3-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamato de etilo;
3-(8-Amino-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;
3-(8-Amino-2-(acetidina-1-carbonil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo;
3-(8-Amino-5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo; y
3-(8-amino-2-(acetidina-1-carbonil)-5-(3-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.