



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 421**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61P 13/08** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03765754 .1**  
96 Fecha de presentación : **18.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1539763**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Inhibidores de azaindol de la quinasa.**

30 Prioridad: **19.07.2002 US 397256 P**  
**13.02.2003 US 447213 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.07.2011**

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**  
**P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road**  
**Princeton, New Jersey 08543-4000, US**

72 Inventor/es: **Bhide, Rajeev;**  
**Ruel, Rejean;**  
**Thibeault, Carl y**  
**L'Heureux, Alexandre**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 421 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

## Inhibidores de azaindol de la quinasa

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad tirosina quinasa de receptores de factores de crecimiento tales como el VEGFR-2 y el FGFR-1, haciéndoles de ese modo útiles como agentes anti-cancerígenos. Los compuestos también son útiles en el tratamiento de enfermedades, distintas del cáncer, que están asociadas con las rutas de transducción de señales que funcionan a través de los factores de crecimiento y los receptores anti-angiogénesis tales como el VEGFR-2.

La angiogénesis normal desempeña un importante papel en una variedad de procesos que incluyen el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas, la obesidad y varios componentes de la función reproductora femenina. La angiogénesis patológica o no deseada ha estado vinculada a estados patológicos entre los que se incluye la retinopatía diabética, la psoriasis, la artritis reumatoide, el ateroma, el sarcoma de Kaposi y el hemangioma, el asma, el cáncer y la enfermedad metastásica (Fan *et al.*, 1995, *Trend Pharmacol.-Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31). Se cree que la alteración de la permeabilidad vascular desempeña un papel en los procesos fisiológicos tanto normales como patológicos (Cullinan-Bove *et al.*, 1993, *Endocrinology* 133: 829-837; Senger *et al.*, 1993 *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303-324).

Los receptores tirosina quinasa (RTK) son importantes en la transmisión de las señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas de la transmembrana constan característicamente de un dominio de unión al ligando extracelular conectado a través de un segmento de la membrana plasmática a un dominio tirosina quinasa intracelular. La unión del ligando al receptor provoca la estimulación de la actividad tirosina quinasa asociada con el receptor que conduce a la fosforilación de los residuos de tirosina tanto del receptor como de otras proteínas intracelulares, conduciendo a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias diferentes de RTK, definidas por la homología de las secuencias de aminoácidos. Una de estas subfamilias está compuesta actualmente por el receptor tirosina quinasa de tipo fms, Flt o Flt1 (VEGFR-1), el receptor que contiene el dominio inserto de quinasa, KDR (también denominado Flk-1 o VEGFR-2) u otro receptor tirosina quinasa de tipo fms, el Flt4 (VEGFR-3). Se ha observado que dos de estos RTK relacionados, el Flt y KDR, se unen al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con una alta afinidad (De Vries *et al.*, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman *et al.*, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992,187: 1579-1586). La unión del VEGF a estos receptores expresados en células heterólogas se ha asociado con cambios en el estado de fosforilación de la tirosina de las proteínas celulares y los flujos de calcio. Se ha identificado que el VEGF, junto con el factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (aFGF y bFGF), tienen una actividad promotora del crecimiento de las células endoteliales *in vitro*. Cabe destacar que aFGF y bFGF se unen y activan el receptor tirosina quinasa denominado FGFR-1. En virtud de la expresión restringida de sus receptores, la actividad de factor de crecimiento del VEGF, al contrario de la de los FGF, es relativamente específica de las células endoteliales. Hay pruebas recientes que indican que el VEGF es un importante estimulador de la angiogénesis tanto normal como patológica (Jakeman *et al.*, 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch *et al.*, 1995, "Breast Cancer Research and Treatment", 36: 139-155) y la permeabilidad vascular (Connolly *et al.*, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024).

En adultos, las células endoteliales tienen un bajo índice de proliferación, excepto en los casos de regeneración tisular, tales como la cicatrización de heridas y el ciclo reproductor femenino, así como en la adipogénesis. Sin embargo, en estados patológicos tales como el cáncer, enfermedades vasculares hereditarias, endometriosis, psoriasis, artritis, retinopatías y aterosclerosis, las células endoteliales proliferan activamente y se organizan en los vasos. Tras la exposición a estímulos angiogénicos con factores de crecimiento, tales como VEGF y bFGF, las células endoteliales vuelven a entrar en el ciclo celular, proliferan, emigran y se organizan en una red tridimensional. Actualmente, existe la asunción generalizada de que la capacidad de los tumores para expandirse y producir metástasis depende de la formación de esta red vascular.

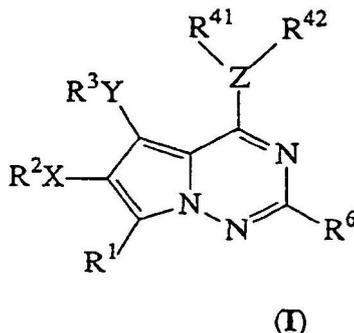
La unión del VEGF o del bFGF con su correspondiente receptor produce la dimerización, la autofosforilación en los residuos de tirosina y la activación enzimática. Estos residuos de fosfotirosina sirven como sitios de "acoplamiento" para moléculas de señalización secuencia abajo específicas y la activación enzimática da como resultado la activación de EC. La interrupción de estas rutas debería inhibir la activación de las células endoteliales. La interrupción de la ruta de FGFR-1 también debería afectar a la proliferación de las células tumorales, pues esta quinasa se activa en muchos tipos de tumores, además de las células endoteliales en proliferación. Finalmente, hay pruebas recientes que también sugieren que la interrupción de la señalización del VEGF inhibe la emigración de las células endoteliales, un proceso fundamental en la formación de la red vascular.

La sobre-expresión y la activación de VEGFR-2 y FGFR-1 en la vasculatura asociada con los tumores han sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral. La angiogénesis y el posterior crecimiento tumoral es inhibido por anticuerpos dirigidos contra el ligando de los VEGF y los receptores de los VEGF, y por VEGFR-2 solubles truncados (que carecen de una secuencia transmembrana y un dominio quinasa

citoplasmático). Las mutaciones dominantes introducidas bien en VEGFR-2 o en FGFR-1 que dan como resultado una pérdida de la actividad enzimática inhiben el crecimiento tumoral *in vivo*. La dirección antisentido de estos receptores o de sus ligandos afines también inhibe la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Pruebas recientes han dilucidado, en parte, los requisitos temporales de estos receptores en el crecimiento tumoral. Parece que la señalización de VEGF es fundamental en el crecimiento tumoral temprano y que bFGF es más importante en un momento posterior vinculado a la expansión tumoral.

En el documento WO00/71129, se han revelado compuestos que inhiben el VEGF. Otros documentos en los que se citan compuestos cercanos al presente son US2003/0069244 y *Tetrahedron* 1996, 52(8) 3037-3048.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula I:



sus enantiómeros, diastereómeros, y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, inhiben la actividad tirosina quinasa de receptores de los factores de crecimiento tales como VEGFR-2. En la fórmula I y a lo largo de la memoria, los símbolos anteriores se definen como se explica a continuación:

Z se selecciona entre O o S, con la condición de que cuando Z es O o S, R<sup>41</sup> está ausente;

X e Y se seleccionan independientemente entre O, OCO, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, CO<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>CO, NR<sup>12</sup>CONR<sup>13</sup>, NR<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>, NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>, NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>, CONR<sup>19</sup>, halógeno, nitro, ciano, o X o Y están ausentes;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, SH, SCH<sub>3</sub>, OCOR<sup>21</sup>, SOR<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>, CONR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, NH<sub>2</sub>NR<sup>29</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, NR<sup>32</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, NR<sup>34</sup>COR<sup>35</sup>, NR<sup>36</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>37</sup>, NR<sup>38</sup>CONR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>, halógeno, nitro o ciano;

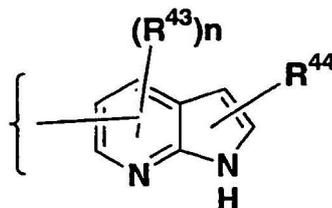
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; con la condición de que cuando X sea halo, nitro o ciano, R<sup>2</sup> está ausente, y cuando Y es halo, nitro o ciano, R<sup>3</sup> está ausente;

R<sup>6</sup> es H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, OR<sup>9</sup> o halógeno;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup> y R<sup>40</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclo o heterociclo sustituido;

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>33</sup> y R<sup>37</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclo o heterociclo sustituido;

R<sup>42</sup> es:



(R<sup>43</sup>)<sub>n</sub> en la que n es igual a 0, 1 ó 2 y cada R<sup>43</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo; y

R<sup>44</sup> es metilo o hidrógeno,

con la condición adicional de que:

a. R<sup>2</sup> puede no ser hidrógeno si X es SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> o NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>; y

b. R<sup>3</sup> puede no ser hidrógeno si Y es SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> o NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>.

En una realización preferida, R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>6</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es alquilo inferior; y Z es oxígeno o nitrógeno.

5 En otra realización preferida, R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es alquilo inferior; Y está ausente; X es oxígeno o nitrógeno; R<sup>43</sup> es flúor o hidrógeno; y R<sup>44</sup> es hidrógeno o metilo.

En otra realización preferida más, X es oxígeno; R<sup>2</sup> es un alquilo sustituido y R<sup>43</sup> es flúor.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

4-(4-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-ol,

10 (*R*)-1-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(*S*)-1-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(*R*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(*R*)-2-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina,

15 (*R*)-2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina,

2-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etilamina,

(4-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-amina,

20 (4-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-amina,

(4-Fluoro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-amina y

25 [5-Isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-amina.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente anti-cancerígeno o citotóxico. En una realización preferida, dicho agente anti-cancerígeno o citotóxico se selecciona del grupo que consiste en linomida; inhibidores de la función integrina  $\alpha v \beta 3$ ; angioestatina; razoxano; tamoxifeno; toremifeno; raloxifeno; droloxifeno; yodoxifeno; acetato de megestrol; anastrozol; letrozol; borazol; exemestano; flutamida; nilutamida; bicalutamida; acetato de ciproterona; acetato de goserelina; leuprolida; finasterida; inhibidores de la metaloproteinasas; inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno tipo uroquinasa; anticuerpos frente a factores de crecimiento; anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento, tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa; inhibidores de la serina/treonina quinasa; metotrexato; 5-fluorouracilo; purina; análogos de la adenosina, arabinósido de citosina; doxorubicina; daunorrubicina; epirubicina; idarrubicina; mitomicina-C; dactinomicina; mitramicina; cisplatino; carboplatino; mostaza nitrogenada; melfalán; clorambucil; busulfán; ciclofosfamida; ifosfamida; nitrosoureas; tiotepa; vincristina; Taxol® (paclitaxel); Taxotere® (docetaxel); análogos de epotilona; análogos de discodermolida; análogos de eleuterobina; etopósido; tenipósido; amsacrina; topotecán; flavopiridoles; modificadores de respuestas biológicas e inhibidores de la proteasoma, tales como Velcade® (bortezomib).

También se revela un procedimiento para inhibir la actividad de la proteína quinasa de los receptores de los factores de crecimiento que comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad de la misma una cantidad inhibidora de la proteína quinasa terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Además, se revela un procedimiento para inhibir la actividad tirosina quinasa de al menos un receptor de factor de crecimiento, tal como el que comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad de la misma una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II. En una realización preferida, dicho receptor de factor de crecimiento se selecciona el grupo que consiste en VEGFR-2 y FGFR-1.

5 Finalmente, se revela un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. En una realización preferida, la enfermedad proliferativa es cáncer.

A continuación, se presentan las definiciones de los términos y las expresiones que se pueden usar en la presente memoria. La definición inicial proporcionada para un grupo, un término o una expresión en la presente memoria se aplica a ese grupo, término o expresión a lo largo de la presente memoria individualmente o como parte de otro grupo, a no ser que se indique lo contrario.

10 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo no sustituidos de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente, de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo no sustituidos de 1 a 4 átomos de carbono.

15 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido por, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes, tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, oxo, alcanoil, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o aralquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltion, ariltion, aralquiltion, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido, p.ej., SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, p.ej., CONH<sub>2</sub>, carbamilo sustituido, p.ej., CONH(alquilo), CONH(arilo), CONH(aralquilo) o los casos en los que hay 20 dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o aralquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos, tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares. Cuando se indica arriba, cuando además el sustituyente está sustituido, será con alquilo, alcoxilo, arilo o aralquilo.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

25 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido directamente mediante un grupo alquilo, tal como bencilo.

30 La expresión "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido por, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoil, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltion, ariltion, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo y similares. El sustituyente puede estar además sustituido por hidroxilo, alquilo, alcoxilo, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido o aralquilo.

35 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido, por ejemplo, que sea un sistema de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tenga al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contenga un átomo de carbono, por ejemplo, piridina, tetrazol, indazol, indol.

40 El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente, de 2 a 15 átomos de carbono y, lo más preferiblemente, de 2 a 8 átomos de carbono, con de uno a cuatro enlaces dobles.

45 La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido por, por ejemplo, uno a dos sustituyentes, tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoil, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltion, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente, de 2 a 15 átomos de carbono y, lo más preferiblemente, de 2 a 8 átomos de carbono, con de uno a cuatro enlaces triples.

50 La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo sustituido por, por ejemplo, un sustituyente tal como, halo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoil, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltion, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino y heterociclo, p.ej., imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos de hidrocarburo cíclicos saturados opcionalmente sustituidos, preferiblemente, que contienen de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo que pueden estar además fusionados con un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> insaturado. Los ejemplos de grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo y adamantilo. Los ejemplos de sustituyentes incluyen uno o más grupos alquilo según lo descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo.

10 Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático completamente saturado o insaturado y opcionalmente sustituido que sea, por ejemplo, un sistema de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, pudiendo estar también los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

15 Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperacínilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, *N*-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo y triazolilo, y similares.

25 Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-*N*-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolicinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolpiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-*c*]piridinilo, furo[3,1-*b*]piridinilo] o furo[2,3-*b*]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, bencimidazolilo, benzofurazanilo, benzotiopirano, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopirano, sulfona de dihidrobenzotiopirano, dihidrobenzopirano, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo y similares.

30 Los ejemplos de sustituyentes incluyen uno o más grupos alquilo o aralquilo según lo descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo. También se incluyen heterociclos más pequeños, tales como epóxidos y aziridinas.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

35 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales que también pertenecen al ámbito de la presente invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables no tóxicas), aunque también son útiles otras sales, p.ej., en el aislamiento o la purificación de compuestos de la presente invención.

40 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales con metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; con metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; con bases orgánicas, tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Tales sales pueden ser formadas por los expertos en la técnica.

45 Los compuestos para la fórmula I pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y otros diversos compuestos (p.ej., nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbato, salicilato y similares). Tales sales pueden ser formadas por los expertos en la técnica.

Además, se pueden formar zwitteriones ("sales internas").

50 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos según la invención engloba todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Engloba muy particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas se pueden resolver mediante procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos obtenidos mediante los procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de

sales con un ácido ópticamente activo seguida de la cristalización.

Los compuestos de fórmula I también pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que será convertido *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (i.e., el compuesto para la fórmula I) es un profármaco de los compuestos de la invención.

5 Hay diversas formas de profármacos que son conocidas en la técnica. Para obtener ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

a) "Design of Prodrugs", editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y "Methods in Enzymology", Vol. 42, p. 309–396, editado por K. Widder, *et al.* (Acamedic Press, 1985);

10 b) "A Textbook of Drug Design and Development", editado por Krosgaard–Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs" por H. Bundgaard, p. 113–191 (1991);

c) H. Bundgaard, "Advanced Drug Delivery Reviews", 8, 1–38 (1992);

Se ha de entender además que los solvatos (p.ej., hidratos) de los compuestos de fórmula I también pertenecen al ámbito de la presente invención. Los procedimientos de disolución son conocidos en general en la técnica.

### Uso y utilidad

15 La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertas pirrolotriazinas son inhibidores de las proteínas quinasas. Más específicamente, inhiben los efectos del VEGF, una propiedad valiosa en el tratamiento de estados patológicos asociados con la angiogénesis y/o el aumento de permeabilidad vascular, tales como el cáncer. La invención se refiere a una composición farmacéutica de compuesto de fórmula I, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de un

20 trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En concreto, se espera que dicha composición farmacéutica inhiba el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios o recurrentes que están asociados con el VEGF, especialmente, aquellos tumores que dependen significativamente del VEGF para su crecimiento y propagación, incluyendo, por ejemplo, cánceres de vejiga, células escamosas, cabeza, colorrectal, esofágico, ginecológico (tal como de ovario), páncreas, mama, próstata, pulmón, vulva, piel, cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático (tal como tiroides),

25 estómago, laringe y pulmón. En otra realización, los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de trastornos no cancerígenos, tales como diabetes, retinopatía diabética, psoriasis, artritis reumatoide, obesidad, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por la diabetes), ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y enfermedades oculares con proliferación de los vasos de la retina, retinopatía diabética del

30 prematuro y degeneración macular. Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero, el tratamiento de la aterosclerosis, eccema, esclerodemia, hemangioma. Los compuestos de la presente invención poseen una buena actividad contra el receptor tirosina quinasa del VEGF, mientras que poseen algo de actividad contra otras tirosina quinasas.

35 Por tanto, según otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de mamífero, tal como un ser humano.

40 Se revela un procedimiento para producir un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal mamífero, tal como un ser humano, en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según lo definido antes en la presente memoria.

45 Los compuestos descritos en la presente memoria también inhiben otros receptores tirosina quinasa, incluyendo el HER1 y HER2, y son por tanto útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como la psoriasis y el cáncer. Se ha observado que el receptor quinasa HER1 es expresado y activado en muchos tumores sólidos incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal y cáncer de mama. De igual manera, se ha observado que el receptor quinasa HER2 es sobre-expresado en el cáncer de mama, ovario, pulmón y gástrico. Los anticuerpos monoclonales que infra-regulan la abundancia del receptor HER2 o inhiben la señalización producida por el receptor HER1 han demostrado una eficacia antitumoral en estudios preclínicos y clínicos. Por tanto, se espera que los inhibidores de las quinasas de HER1 y HER2 tengan eficacia en el tratamiento de tumores

50 que dependen de la señalización procedente de cualquiera de los dos receptores. La capacidad de estos compuestos para inhibir HER1 se añade además a su uso como agentes antiangiogénicos. Véanse los siguientes documentos y referencias citados en tales memorias: Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G. y Slamon, D. J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing

metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", *J. of Clin. Oncol.* 17(9), p. 2639–2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H. y Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", *J. Clin. Oncol.* 18(4), p. 904–914 (2000).

El tratamiento antiproliferativo, antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido anteriormente en la presente memoria se puede aplicar como una sola terapia o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más de otras sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto se puede realizar por medio de la administración simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en combinación con agentes y tratamientos anticancerígenos y citotóxicos, incluyendo la radiación. Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención en el intervalo de dosis descrito más adelante y el otro agente farmacéuticamente activo en su intervalo de dosis autorizado. Los compuestos de fórmula I se pueden usar consecutivamente con agentes y tratamiento anticancerígenos o citotóxicos, incluyendo la radiación, cuando una formulación de combinación no sea apropiada.

En el campo de la oncología médica, la práctica normal consiste en usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En la oncología médica, el o los otros componentes de tal tratamiento conjunto, además del tratamiento antiproliferativo, antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido anteriormente en la presente memoria, puede ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede abordar tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) agentes antiangiogénicos que funcionan mediante mecanismos diferentes a los definidos anteriormente en la presente memoria (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha\beta_3$ , angioestatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromataasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano), antihormonas, antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de la testosterona  $5\alpha$ -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes anti-invasivos (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función receptora del activador de plasminógenos de tipo uroquinasa) e inhibidores de la función de factores de crecimiento (tales factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, e incluyendo tales inhibidores anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento, tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como los usados en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como metotrexato, fluoropirimidinas de tipo 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales intercaladores (por ejemplo, antraciclinas como la doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa; agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, tales como vincristina y taxoides como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) y agentes microtubulares más recientes, tales como análogos de epotilona, análogos de discodermolida y análogos de eleuterobina); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de respuestas biológicas e inhibidores de la proteasoma, tales como Velcade® (bortezomib).

Como se establece anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o reductores de la permeabilidad vascular. Se espera que tales compuestos de la invención sean útiles en una amplia selección de estados patológicos, incluyendo cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, obesidad, nefropatías aguda y crónica, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y enfermedades oculares asociadas con la proliferación de los vasos de la retina, tales como retinopatía diabética.

Más específicamente, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo (pero no limitándose a) los siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;

- tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma de no Hodgkins, linfoma de células vellosas y linfoma de Burkett.

5 - tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma;

- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas;  
y

10 - otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenodermia pigmentosa, keratocantoma, cáncer folicular toroideo y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las quinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores pueden actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que se caracterice por una proliferación celular anómala, p. ej., hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neuro-fibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis tras angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de injertos, choque endotóxico e infecciones por hongos.

Los compuestos de fórmula I pueden inducir o inhibir la apoptosis. La respuesta apoptótica es anómala en una variedad de enfermedades humanas. Los compuestos de fórmula I, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo, pero no limitándose a aquellos tipos mencionados anteriormente en la presente memoria), infecciones virales (incluyendo, pero no limitándose a virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, Virus Sindbis y adenovirus), la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo, pero no limitándose al lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis de mediación autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero no limitándose a la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular vertebral y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades de hígado relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero no limitándose a anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero no limitándose a osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible al ácido acetilsalicílico, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor producido por el cáncer.

Los compuestos de fórmula I son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una alta incidencia de actividad tirosina quinasa, tales como los tumores de colon, de pulmón y pancreáticos. Mediante la administración de una composición (o una combinación) de los compuestos de la presente invención, se reduce el desarrollo de tumores en un huésped de mamífero.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades, distintas del cáncer, que pueden estar asociadas con las rutas de transducción de señales que funcionan a través de los receptores de los factores de crecimiento tales como el VEGFR-2 y FGFR-1.

Los compuestos de la presente invención pueden estar formulados con un vehículo o diluyente farmacéutico para su administración oral, intravenosa o subcutánea. La composición farmacéutica puede ser formulada de una manera clásica usando vehículos, diluyentes y aditivos sólidos o líquidos apropiados para el modo de administración deseado. Oralmente, los compuestos se pueden administrar en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y similares. Los compuestos también se pueden administrar como suspensiones usando vehículos apropiados para este modo de administración. Los compuestos se pueden administrar en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,05 a 800 mg/kg/día, preferiblemente, menos de 500 mg/kg/día, en una sola dosis o en 2 a 4 dosis divididas.

**Análisis biológicos**

**Análisis de quinasas de VEGFR-2 y FGFR-1:**

| Reactivos      | Concentración final |        |
|----------------|---------------------|--------|
| Solución madre | VEGFR-2             | FGFR-1 |
| Tris pH 7,0    | 20mM                | 20mM   |

(continuación)

| Reactivos<br>Solución madre                            | Concentración final |           |
|--|---------------------|-----------|
|  | VEGFR-2             | FGFR-1    |
| ASB 10 mg/ml   | 25 µg/ml            | 25 µg/ml  |
| MnCl <sub>2</sub> (1M)                                 | 1,5mM               | 0,5mM     |
| MgCl <sub>2</sub> (1M)                                 | _____               | 0,5mM     |
| DTT (1M)   | 0,5mM               | 0,5mM     |
| Solución madre enzimática en glicerol al 10% (1 mg/ml) | 7,5 ng/rxn          | 30 ng/rxn |
| Poly (glu/tyr) (10 mg/ml)                              | 7,5 µg/ml           | 30 µg/ml  |
| ATP (1mM)  | 2,5µM               | 1,0µM     |
| γ-ATP (10µCi/µl)                                       | 0,5µCi/ml           | 0,5µCi/ml |

5 Las mezclas de incubación empleadas para el análisis de VEGFR-2 o FGFR-1 contienen sustrato sintético poly (glu/tyr), (4:1), ATP, ATP-γ-<sup>32</sup>P y tampón que contiene Mn<sup>++</sup> y/o Mg<sup>++</sup>, DTT, ASB y tampón de Tris. La reacción se inicia mediante la adición de enzima y, tras 60 minutos a temperatura ambiente, se termina mediante la adición de TCA al 30% hasta una concentración final del TCA al 15%. Los inhibidores se llevan hasta 10mM en DMSO al 100%. Los análisis se preparan en un formato de 96 pocillos por cuadruplicado. Los compuestos se diluyen 1:500 en DMSO al 100% y luego 1:10 en agua para una concentración final de DMSO del 10%. Se añaden 10 µl a las filas B-H en un formato de 96 pocillos de DMSO al 10%. Se añaden 20 µl de compuesto a la fila A a una concentración 5 veces mayor que las condiciones de procesado. Se transfieren 10 µl a cada fila seguidos de seis diluciones en serie con mezclado y se desechan 10 µl en la fila F. La fila G es un control sin compuesto y la fila H es un control sin compuesto y sin enzima. La enzima y el sustrato se administran usando una estación Tomtec Quadra.

15 Se cubren las placas con tapas adhesivas de placa, se incuban a 27°C durante 60 minutos y luego se precipitan en ácido con TCA durante 20 minutos sobre hielo. Se transfiere el precipitado a microplacas GF/C UniFilter-96 usando bien una cosechadora Tomtec o FilterMate de Packard. Se determina la actividad cuantificando la radiactividad incorporada usando un contador de centelleo para microplacas Top-Count de Packard, tras la adición de un cóctel Microscint-20 en cada pocillo seco de las microplacas UniFilter.

Los presentes compuestos inhiben las quinasas de VEGFR-2 y FGFR-1 con valores de CI<sub>50</sub> de entre 0,001 a 10µM. Los compuestos preferidos tienen valores de IC<sub>50</sub> de menos de 0,3µM frente a VEGFR-2.

20 Estos compuestos son selectivos frente a las enzimas quinasas de VEGFR-2 y FGFR-1. Tienen una actividad mínima contra HER-2, las quinasas CDK, las quinasas LCK y Src.

### **Procedimientos de preparación**

Determinados compuestos de fórmula I se pueden preparar según los siguientes esquemas y el conocimiento del experto en la técnica.

25 Todas las temperaturas están en grados centígrados (°C) a no ser que se indique lo contrario. Las purificaciones mediante CLAR preparativa de fase inversa se realizaron en: columna de 21 x 100 mm HC de 18 C Premisphere® con el sistema disolvente (1) o (2). Sistema disolvente (1): disolvente A: acetonitrilo al 10%-agua al 90% + NH<sub>4</sub>OAc 5mM; disolvente B: acetonitrilo al 90%-agua al 10% + NH<sub>4</sub>OAc 5mM. Sistema disolvente (2): disolvente A: acetonitrilo al 10%-agua al 90% + TFA al 0,05%; disolvente B: acetonitrilo al 90%-agua al 10% + TFA al 0,05%. El gradiente fue con B al 20% hasta B al 100%. Para la CL/EM las condiciones usadas fueron de sistema disolvente (1) o (2) con B al 0% hasta B al 100% en un gradiente de 2 minutos. Columna: 4,6 x 30 mm HC de 18 C Premisphere®, a 220nM. Caudal: 4 ml/minuto. Para la CLAR analítica, las condiciones usadas fueron (disolvente A: acetonitrilo al 10%-agua al 90% + NH<sub>4</sub>OAc 5mM; disolvente B: acetonitrilo al 90%-agua al 10% + NH<sub>4</sub>OAc 5mM, con B al 0% hasta B al 100% en un gradiente de 30 minutos. Columna: YMC ODS-A 18 C, 6,0 x 150 mm, a 220nM. Caudal: 4 ml/minuto. Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante al menos RMN protónica y CL/EM (Micromass ZMD 2000, IES). Durante las reacciones, se secó el extracto orgánico sobre sulfato de sodio

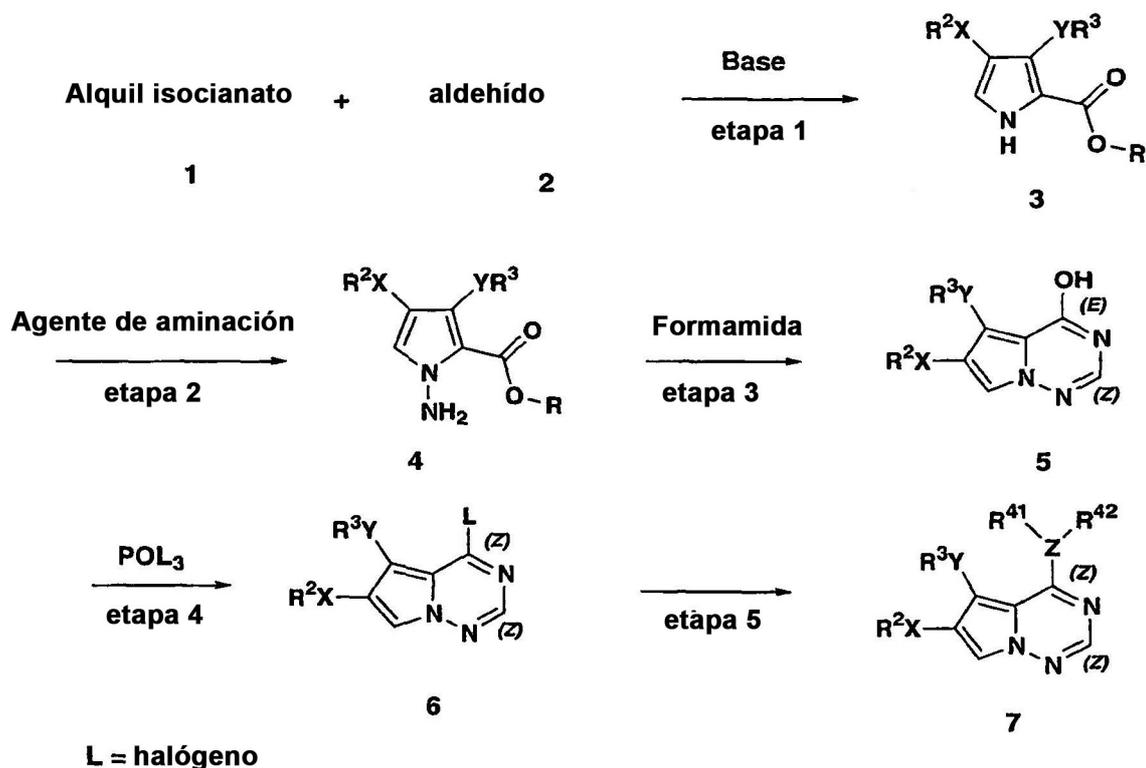
30

35

anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), a no ser que se mencione lo contrario.

Para los reactivos comúnmente usados, se emplean las siguientes abreviaturas. NMM: N-metilmorfolina; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; reactivo de BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(trimetilamin)fosfonio; DCE: dicloroetano;  $\text{K}_2\text{CO}_3$ : carbonato de potasio; KOH: hidróxido de potasio; DCC: dicyclohexil carbodiimida; EDCI: clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; T.A.: temperatura ambiente; HOBt: hidroxibenzotriazol; DCM: diclorometano; CbzCl: cloruro de clorobenzoilo; mCPBA: ácido meta-cloroperbenzoico;  $\text{NaHCO}_3$ : bicarbonato sódico; HCl: ácido clorhídrico; TFA: ácido trifluoroacético;  $\text{NH}_4\text{Cl}$ : cloruro de amonio; DIPEA: diisopropilamina;  $\text{Et}_3\text{N}$ : trietilamina.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ : sulfato sódico; DEAD: dietil azodicarboxilato; DPPA: difenilfosforilazida; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; T.A.: temperatura ambiente; min: minutos; h: hora.

### Esquema 1



#### Etapa 1

Esta etapa se realiza mediante la reacción de dos equivalentes de aldehído (1) opcionalmente sustituido, tales como isobutiraldehído, con alquil isocianato en presencia de una base suave de tipo DBU para obtener el Compuesto 3.

#### Etapa 2

Se hace reaccionar el producto 3 de este esquema con un reactivo de aminación, tal como ácido hidroxilamin-O-sulfónico o O-2,4-dinitrofenilhidroxamato, en presencia de una base tal como KOH o hidruro de sodio para formar el Compuesto 4.

#### Etapa 3

Se somete el Compuesto 4 de este esquema a una ciclación mediante el tratamiento con formamida en presencia de una base, tal como metóxido de sodio en MeOH con calentamiento para proporcionar el Compuesto 5.

#### Etapa 4

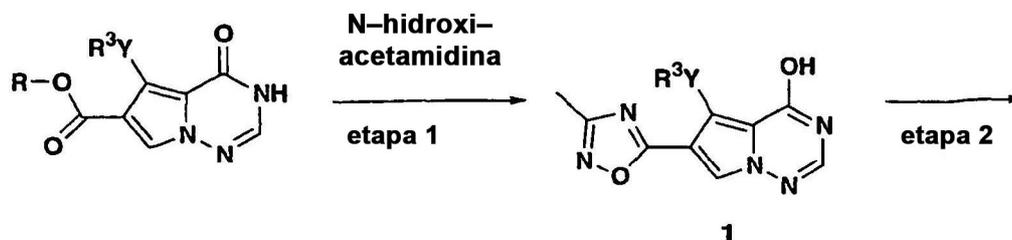
Se halogena el Compuesto 5 de este esquema, por ejemplo, con oxiclورو de fósforo a una temperatura elevada para proporcionar el Compuesto 6.

**Etapa 5**

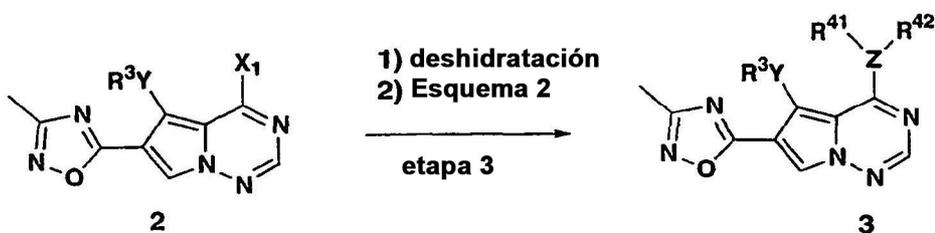
Se hace reaccionar el Compuesto 6 con una amina, tal como una anilina o un fenol, en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo o DMF, para proporcionar el Compuesto 7.

**Esquema 2**

5



10



15

**X1 = Cl, SMe, SO<sub>2</sub>Me**  
**R = alquilo inferior**

**Etapa 1**

Se puede tratar el éster de pirrolotriazina con una *N*-hidroxiacetamidina para obtener el Compuesto 1.

**Etapa 2**

Entonces se puede tratar el Compuesto 2 de este esquema con un agente halogenante, tal como oxiclورو fosforoso, para obtener un cloroimidato intermedio.

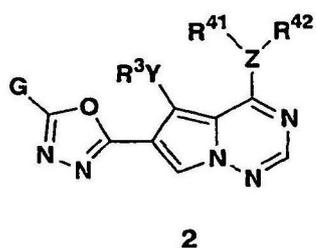
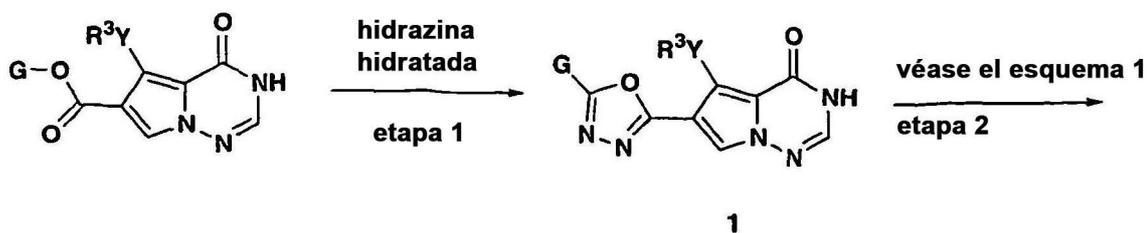
**Etapa 3**

Se puede tratar el cloroimidato obtenido anteriormente con una anilina o un fenol apropiados y puede proporcionar el Compuesto 3 de este esquema según lo descrito en el esquema 1.

30

35

**Esquema 3**



**G = metilo sustituido o metileno o nitrógeno sustituido o azufre sustituido, etc.**

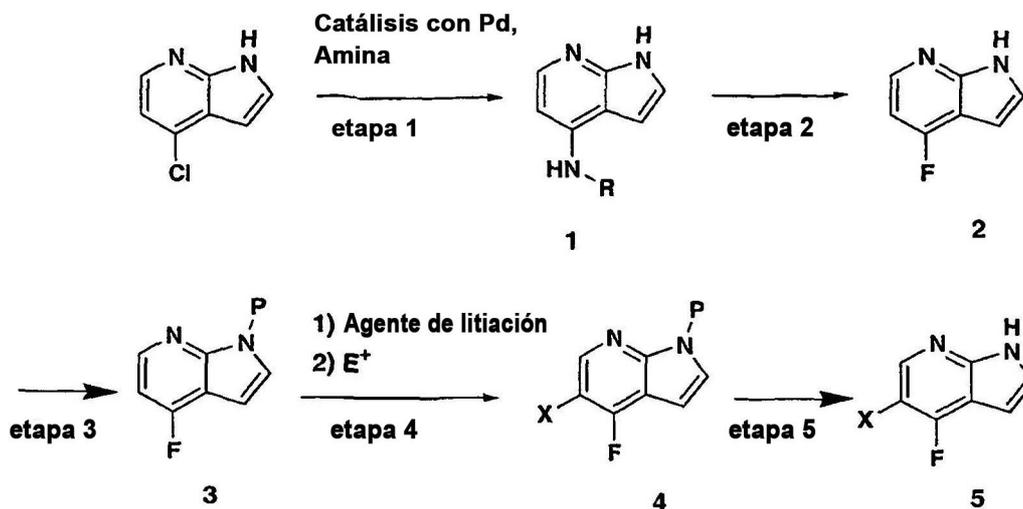
**Etapa 1**

15 Se puede tratar el éster de pirrolotriazina con un hidrato de hidrazina para proporcionar el Compuesto 1.

**Etapa 2**

Entonces se puede convertir el Compuesto 1 en el Compuesto 2 según lo descrito en el Esquema 1.

**Esquema 4**



**X = O, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>**  
**R = grupo protector amina**  
**P = grupo protector**

**Etapa 1**

35 Esta etapa se realiza mediante la reacción de 4-cloro-7-azaindole con una amina, tal como alilamina, en presencia de un catalizador, tal como paladio (0), seguida por la desprotección de la anilina para obtener el Compuesto 1, en el que R es un protón.

**Etapa 2**

Se hace reaccionar el Compuesto 1 de este esquema con nitrito de sodio para formar una sal de diazonio que puede ser desplazada por flúor para formar el Compuesto 2.

**Etapa 3**

5 Entonces se protege el Compuesto 2 de este esquema, tal como con un grupo protector sililo, para formar el Compuesto 3 del Esquema 4.

**Etapa 4**

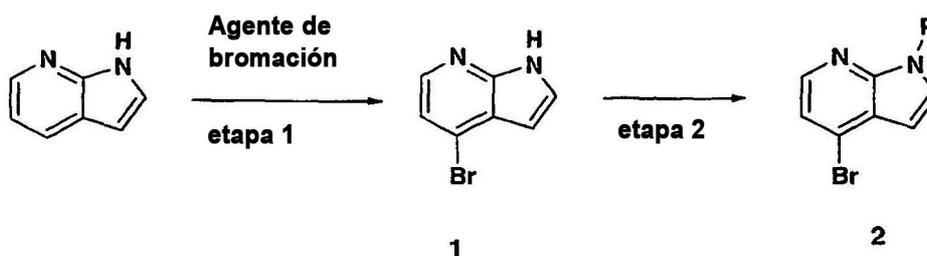
10 Se somete el Compuesto 3 de este esquema a una litiación, por ejemplo, con *sec*-butil-litio a baja temperatura, por el tratamiento con un electrófilo, tal como azida u oxirano, para formar el Compuesto 4 del Esquema 4. Cuando se usa la azida, el compuesto se puede tratar además con paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno para obtener una anilina.

**Etapa 5**

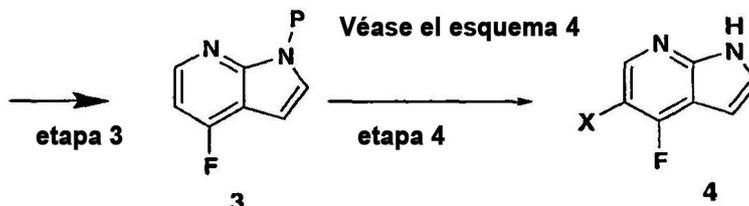
Se desprotege el Compuesto 4 para formar el Compuesto 5 del Esquema 4.

**Esquema 5**

15



20



25

**X = O, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>**  
**P = Grupo protector**

**Etapa 1**

30 Esta etapa se realiza mediante la reacción de 7-azaindol-*N*-óxido con un agente de bromación, tal como bromuro de tetrametilamonio, en presencia de anhídrido metanosulfónico para obtener el Compuesto 1.

**Etapa 2**

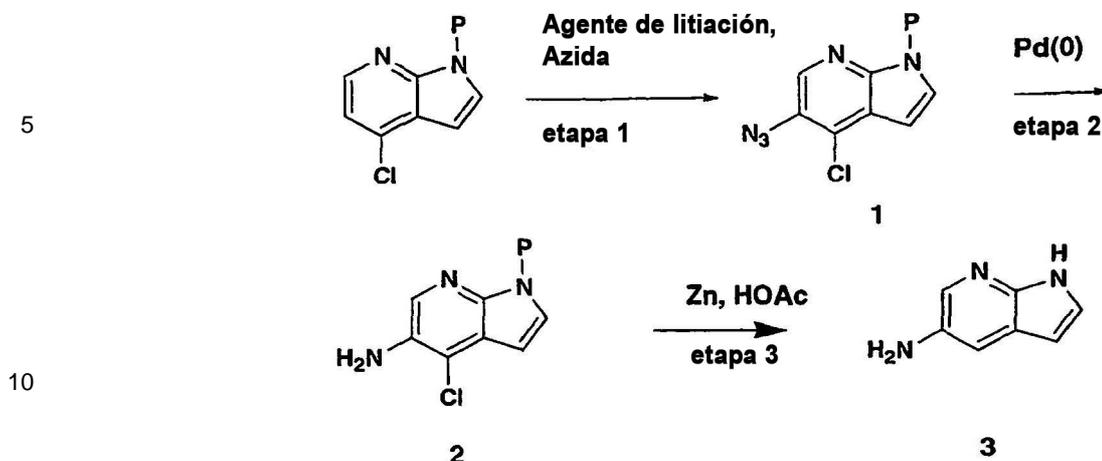
Se protege el Compuesto 1 de este esquema con un grupo protector, tal como triisopropilsilano, para obtener el Compuesto 2 de este esquema.

**Etapa 3**

35 Entonces se somete el Compuesto 2 de este esquema a una litiación mediante el intercambio de halógenos seguida por el tratamiento con un agente de fluoración, tal como *N*-fluorobencenosulfonimida, para obtener el Compuesto 3 del Esquema 5.

**Etapa 4**

40 Entonces se puede convertir el Compuesto 3 de este esquema en el Compuesto 4 según lo descrito en el Esquema 4.

**Esquema 6****Etapa 1**

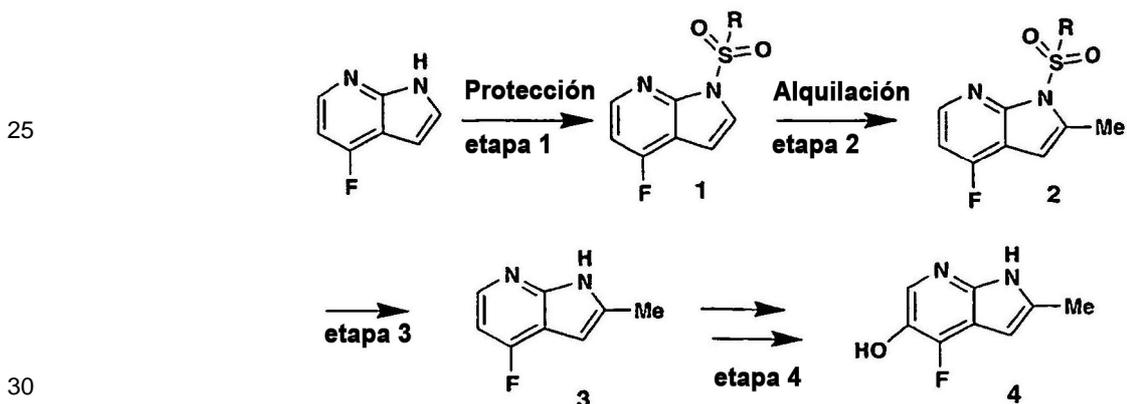
Esta etapa se realiza mediante la 5-litiación de 4-cloro-7-azaindol con, por ejemplo, *sec*-butil-litio a una baja temperatura, seguida por el enfriamiento con una azida, tal como 4-azido-tolueno, para obtener el Compuesto 1.

**Etapa 2**

Se reduce el Compuesto 1 de este esquema con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente, paladio sobre carbono, para obtener el Compuesto 2 de este esquema.

**Etapa 3**

Entonces se puede reducir el Compuesto 2 de este esquema con un agente deshalogenante, tal como polvo de cinc, en presencia de ácido acético para obtener el Compuesto 3 de este esquema.

**Esquema 7****Etapa 1**

Se protege el 4-fluoro-7-azaindol mediante un grupo protector apropiado, tal como fenilsulfonamida, para formar el Compuesto 1 del Esquema 7.

**Etapa 2**

35 Se somete el Compuesto 1 de este esquema a una litiación, por ejemplo, con *n*-butil-litio a baja temperatura, seguido del tratamiento con un electrófilo, tal como yodometano, para formar el Compuesto 2 del Esquema 7.

**Etapa 3**

Entonces se desprotege el Compuesto 2 de este esquema con un reactivo, tal como con fluoruro de tetrabutilamonio, para formar el Compuesto 3 del Esquema 7.

**Etapa 4**

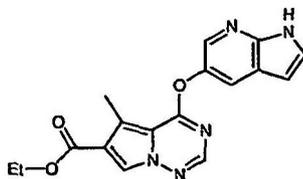
- 5 Entonces se puede convertir el Compuesto 3 de este esquema para obtener el Compuesto 4 según lo descrito anteriormente.

Además, se pueden preparar otros compuestos de fórmula I usando los procedimientos conocidos en general por los expertos en la técnica. En concreto, los siguientes ejemplos proporcionan más procedimientos para preparar compuestos de la presente invención.

- 10 Ahora se describirá en mayor profundidad la invención mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferidas de la invención. Estos ejemplos son ilustrativos más que restrictivos, y se ha de entender que puede haber otras realizaciones que pertenezcan al espíritu y al ámbito de la invención según lo definido por las reivindicaciones anexas de la presente memoria.

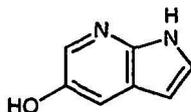
**Ejemplo 1**

15

**Etiléster de ácido 5-metil-4-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico**

- 20 A 0°C, se añadió hidruro de sodio (14 mg; 0,36 mmol; 60% en aceite) a una solución de 5-hidroxi-7-azaindol (48 mg; 0,36 mmol) en DMF (1,5 ml), luego se añadió etiléster de ácido 4-cloro-5-metilpirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (76 mg; 0,32 mmol, WO 0071129) y se agitó la mezcla a T.A. durante 16 h, se detuvo con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa (tiempo de retención = 7,12 min). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8,10 (1H, s), 7,91 (1H, s.a.), 7,82 (1H, s), 7,31 (1H, s), 6,85 (1H, s.a.) 4,31 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,79 (3H, s), 1,33 (3H, t, J = 7,3 Hz). m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>, 379 (M + AcCN)<sup>+</sup>.
- 25

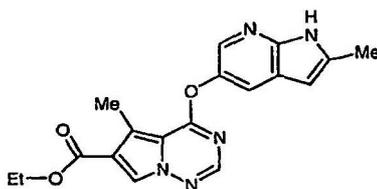
El compuesto intermedio de indol, el **5-hidroxi-7-azaindol**, se preparó como se explica a continuación:



- 30 Bajo argón en un matraz cubierto con papel de aluminio, se añadió una solución de 5-metoxi-7-azaindol (60 mg; 0,4 mmol, para la preparación, véase *Heterocycles* 1999, 50(2), 1065-1080) en diclorometano a una solución de tribromuro de boro (890 μl, 1M) en diclorometano a 78°C. Se dejó calentar la mezcla hasta la T.A. y se agitó durante 2 h más. Entonces, se añadió una solución al 10% de bicarbonato sódico y se extrajo la capa acuosa separada con diclorometano (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron hasta proporcionar 50 mg de un aceite que se usó directamente sin ninguna purificación más. m/z 135 (M+H)<sup>+</sup>.
- 35

**Ejemplo 2**

40

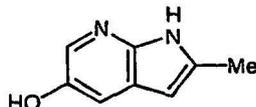
**Etiléster de ácido 5-metil-4-(2-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico**

Se aplicó el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1 usando 5-hidroxi-2-metil-7-

azaindol intermedio.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8,87 (1H, s.a.), 8,09 (1H, s), 8,06 (1H, s.a.), 7,82 (1H, s), 7,60 (1H, s.a.), 6,14 (1H, s.a.), 4,31 (2H, c,  $J = 7,0$  Hz), 2,79 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,33 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz). CL/MEM;  $(\text{M}+\text{H})^+ = 352$ .  $(\text{M} + \text{AcCN}) = 393$ .

El compuesto intermedio, **5-hidroxi-2-metil-7-azaindol**, se preparó como se explica a continuación:

5



10

A. A una solución de 5-metoxi-7-azaindol (240 mg; 1,62 mmol) en THF (10 ml), se añadió una suspensión al 60% de hidruro sódico en aceite (71 mg; 1,78 mmol) a T.A. bajo argón. Se agitó la mezcla a T.A. durante 5 minutos y se añadió cloruro de fenilsulfonilo (250  $\mu\text{l}$ ; 1,95 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h, se detuvo con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía por desorción súbita (MeOH al 1% en diclorometano + trietilamina al 0,5%) para proporcionar *N*-fenilsulfonil-5-metoxi-7-azaindol (325 mg; 70%) como un sólido.

15

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8,12 (3H, m), 7,65 (1H, dd,  $J = 3,8$ ), 7,54 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,28 (1H, d,  $J = 2,8$  Hz), 6,51 (1H, d,  $J = 3,8$  Hz), 3,82 (3H, s).  $(\text{M}+\text{H})^+ = 289$ .

20

B. Se añadió una solución (2,7M) de *n*-butil-litio en hexanos (0,48 ml; 1,30 mmol) a una solución de *N*-fenilsulfonil-5-metoxi-7-azaindol (220 mg; 0,76 mmol) en THF (7,0 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo argón. Se agitó la solución resultante a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h y se añadió yoduro de metilo (120  $\mu\text{l}$ ; 1,91 mmol). Se agitó la mezcla resultante a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h, se detuvo con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía por desorción súbita (MeOH al 1% en diclorometano + trietilamina al 0,1%) para proporcionar (170 mg; 73%) de una mezcla (5:1) de *N*-fenilsulfonil-5-metoxi-2-metil-7-azaindol,  $m/z$  303  $(\text{M}+\text{H})^+$ , tiempo de retención de la CLAR analítica = 1,83 min y *N*-tolilsulfonil-5-metoxi-2-metil-7-azaindol,  $m/z$  317; tiempo de retención = 1,97 min.

25

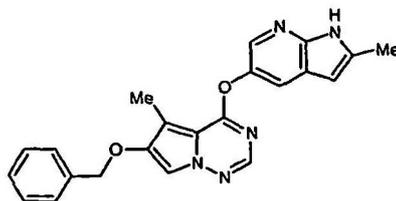
C. A una solución de la mezcla de compuestos anterior en THF-metanol (3:1) (4 ml), se añadió una solución al 10% de hidróxido de sodio en agua (3 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla hasta  $65^\circ\text{C}$  durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó hasta un pH 7 con una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna por desorción súbita sobre gel de sílice (MeOH al 1% en diclorometano + trietilamina al 0,1%) para proporcionar 5-metoxi-2-metil-7-azaindol (35 mg; 66%).  $(\text{M}+\text{H})^+ = 163$ .

30

D. Se aplicó a 5-metoxi-2-metil-7-azaindol (35 mg; 0,2 mmol) el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de hidroxi-indol a partir de metoxi-indol del Ejemplo 1 para proporcionar 5-hidroxi-2-metil-7-azaindol (32 mg; 100%) que fue usado directamente sin ninguna purificación más. CL/EM;  $(\text{M}+\text{H})^+ = 135$ .

35

### **Ejemplo 3**

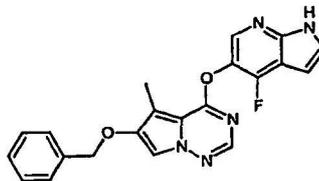


40

### **6-Benciloxi-5-metil-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina**

Se trató el 5-hidroxi-2-metil-7-azaindol con 6-benciloxi-4-cloro-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (véase el documento WO 0071129) mediante un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8,02 (1H, s.a.), 7,85 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,70 (1H, s.a.), 7,41 (6H, m), 6,15 (1H, s.a.), 5,12 (2H, s), 2,92 (3H, s), 2,42 (3H, s).  $m/z$  386  $(\text{M}+\text{H})^+$ , 427  $(\text{M}^+ + \text{AcCN})$ .

45

**Ejemplo 4****6-Benciloxi-4-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina**

A una solución de 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (53,5 mg; 0,35 mmol) en DMF (2 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 14 mg; 0,35 mmol) y se calentó la mezcla hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Tras 30 minutos, se enfrió el matraz hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió 6-benciloxi-4-cloro-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (80 mg; 0,29 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la T.A. durante 30 min. Se añadió una solución de cloruro de amonio saturado, se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 15 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron y se concentraron *al vacío*. Se purificó el material crudo mediante la valoración con acetonitrilo para dar el compuesto del título (90 mg; 80%) de un sólido color hueso.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 12,17 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,00 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,61 (1H, t, J = 3,0 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,41 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 2,0; 3,5 Hz), 5,16 (2H, s), 2,43 (3H, s). CL/EM:  $(\text{M}+\text{H})^+ = m/z$  390.

El compuesto intermedio, 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol, se preparó como se explica a continuación:



**A.** Se siguió el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 1158–1174. Se vació un matraz de 350 ml secado en el horno y tapado con un tabique de caucho, y se llenó con argón. Se cargó el matraz con 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [20 g, 131 mmol, para su preparación, véase *Benoit, S.; Gingras, S.*, "Processes for the preparation of antiviral 7-azaindole derivatives". Patente provisional estadounidense 60/367.401, 2003], *terc*-butóxido de sodio (35,2 g; 367 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (589 mg; 2,62 mmol), (o-bifenil)PCy<sub>2</sub> (1,83 g; 5,24 mmol) y se vació y se llenó con argón. Se añadieron 1,4-dioxano (0,25 l) y *N*-alilamina (29 ml; 393 mmol) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 20 minutos. Se sustituyó el tabique por un tapón de rosca Teflon®, se cerró herméticamente el matraz y se calentó la mezcla a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con éter (0,5 l), se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. Se disolvió el aceite resultante en diclorometano (0,25 l), se lavó dos veces con agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar alil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina como una goma marrón.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 11,10 (1H, s.a.), 7,78 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,03 (1H, s), 6,73 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,04 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,96–5,87 (1H, m), 5,22 (1H, ddd, J = 1,8; 3,4; 17,2 Hz), 5,11 (1H, ddd, J = 0,7; 1,8; 10,4 Hz), 3,86 (2H, m). CL/EM:  $m/z$  174  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

**B.** Se empleó el procedimiento descrito en *Tetrahedron Letters*, 1998, 39, 1313–1316. Se vació un matraz de fondo redondeado de 0,5 ml secado en el horno dotado de un condensador y se llenó con argón. Se cargó el matraz con alil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina (22,69 g; 131 mmol), etanol (262 ml), paladio al 10% sobre carbono (15 g) y ácido metanosulfónico (8,5 ml; 131 mmol). Se calentó la mezcla a  $105^{\circ}\text{C}$  durante 72 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. Se purificó el aceite resultante mediante una columna de sílice SCX (300 g), eluyendo con metanol (3 x 500 ml) seguido por una solución de amoniaco 2M en metanol (3 x 500 ml) para dar 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamina (13,15 g; 75% en dos etapas) como un aceite amarillo claro.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 11,02 (1H, s.a.), 7,69 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,10 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,07 (2H, s). CL/EM:  $m/z$  134  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

**C.** Se disolvió 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamina (10,3 g; 77 mmol) en una solución al 48% en peso de ácido tetrafluorobórico en agua (155 ml). Se enfrió la mezcla hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se añadió nitrito de sodio (5,87 g; 85,1 mmol) en agua (15 ml) en gotas. Se dejó que la mezcla alcanzara la T.A. y se agitó durante 22 h. Se añadió acetato de etilo (500 ml), se enfrió la mezcla hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 300 ml), se combinaron las capas orgánicas y se concentraron al vacío. Se trituró el sólido resultante con 250 ml de acetato de etilo, se filtró y se lavó el filtrado con una solución de hidróxido de sodio 1N (2 x 200 ml). Se secó la capa orgánica, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,67 g; 44%) como un sólido marrón.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 12,00 (1H, s.a.), 8,20 (1H, dd, J = 5,3; 8,4 Hz), 7,51 (1H, t, J = 3,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 5,3; 10,4 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 2,1; 3,6 Hz), 6,07

(2H, s). CL/EM:  $m/z$  134 (M+H)<sup>+</sup>.

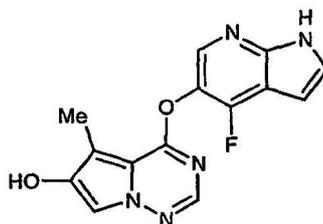
5 **D.** Se disolvió 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2 g; 14,7 mmol) en THF (50 ml) y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 881 mg; 22,0 mmol) en pequeñas porciones. Tras 30 minutos, se añadió clortriisopropilsilano (4,71 ml; 22,0 mmol) y se agitó a 65°C durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml), se enfrió la mezcla hasta 0°C, se  
10 neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (150 ml), salmuera (150 ml), se secaron y se concentraron al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con acetato de etilo al 1% en hexano para dar 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,16 g; 50%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8,22 (1H, dd, J = 5,6; 8,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 4,1; 10,1 Hz), 6,69 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,86 (3H, m), 1,06 (9H, s), 1,04 (9H, s). CL/EM:  $m/z$  293 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **E.** Se modificó el procedimiento descrito en *J. Med Chem.*, 1997, 40, 2674. Se disolvió 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (213 mg; 0,73 mmol) en THF (4,9 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78°C. Se añadió solución de *sec*-butil-litio (1,10M en THF; 1,46 ml; 1,61 mmol) en gotas, y tras 30 minutos, se añadió rápidamente (*R*)-camforsulfonyl-oxaziridina (418 mg; 1,82 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml). Tras 25 h, se añadió una solución de cloruro de amonio saturado y se dejó que la mezcla alcanzara la T.A. Se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 15 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron y se concentraron al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 5% en tolueno para dar el producto deseado. CL/EM:  $m/z$  309 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **F.** Se añadieron 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (207 mg; 0,67 mmol), THF (3,4 ml) y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0M en THF; 1,01 ml; 1,01 mmol) y se agitó la mezcla durante 90 min. Se añadió una solución de cloruro de amonio saturado, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron y se concentraron al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con una mezcla de NH<sub>4</sub>OH al 1%:metanol al 7%:diclorometano al 92% para proporcionar 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (60 mg; 59%) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11,62 (1H, s), 9,34 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 2,0; 3,2 Hz). CL/EM:  $m/z$  153 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 5

30

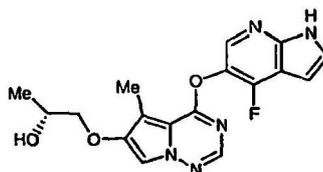


### 4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

35 A una solución del Ejemplo 4 (84 mg; 0,22 mmol) en DMF (1,1 ml), se añadieron Pd al 10% sobre carbón vegetal (10 mg) y formiato de amonio (68 mg; 1,08 mmol). Se agitó la mezcla a T.A. durante 20 h y luego se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. Se disolvió el sólido resultante en metanol y se purificó mediante una columna de sílice SCX (18 g) lavando con metanol (2 x 8 ml) y luego eluyendo con una solución de amoníaco 2M en metanol (2 x 8 ml) para dar el compuesto del título (60 mg; 93%) como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMS O-d<sub>6</sub>) δ12,16 (1H, s), 9,53 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,88 (1H, s), 7,61 (1H, t, J = 3,0 Hz), 7,55 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J = 2,0; 3,5 Hz), 2,40 (3H, s). CL/EM:  $m/z$  300 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 6

45

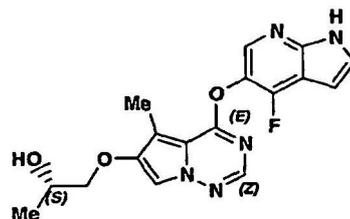


### (*R*)-1-[4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol

Se cargó un tubo sellado secado en horno con 4-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-

f[1,2,4]triazin-6-ol (Ejemplo 5) (7,5 mg; 0,025 mmol), *t*-BuOH (0,25 ml), 0,5M de una solución de trietilamina en *t*-BuOH (5 µl; 0,0025 mmol) y óxido de *R*-(+)-propileno (21 µl; 0,300 mmol). Se selló el tubo y se agitó la mezcla a 80°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró al vacío. Se purificó el material crudo mediante CLAR preparativa para dar el compuesto del título (5 mg; 56%) como un sólido color hueso. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ12,17 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,95 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,61 (1H, t, J = 3,0 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 1,9; 3,4 Hz), 4,91 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,02-3,94 (1H, m), 3,92-3,83 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz). CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> 358. (MH) = 356.

### Ejemplo 7



### (S)-1-[4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol

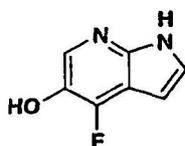
**A.** Se cargó un tubo de 150 ml con 5-metil-4-fenoxi-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol (5,93 g; 24,6 mmol), THF (2 ml) y metanotiol de sodio (5,17 mg; 73,7 mmol). Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 80°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta la T.A., se añadió agua (100 ml) y se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 ml), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar (3,2 g; 67%) de 5-metil-4-metilsulfanilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ9,49 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,39 (1H, s), 2,58 (3H, s), 2,34 (1H, s). *m/z* 196 (M+H<sup>+</sup>).

**B.** Se cargó un tubo de 10 ml con 5-metil-4-metilsulfanilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol (75 mg; 0,38 mmol), *terc*-butilalcohol (2 ml), óxido de (S)-propileno (0,134 ml; 1,92 mmol) y trietilamina (5 µl; 0,04 mmol). Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 80°C durante 17 h. Se enfrió la mezcla hasta la T.A. y se concentró al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 50% en hexano para dar (56 mg, 58%) of (S)-1-(5-metil-4-metilsulfanilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)-propan-2-ol como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ8,16 (1H, s), 7,78 (1H, s), 4,88 (1H, m), 3,95 (m, 1H), 3,82 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,13 (3H, d, J = 6,3 Hz). *m/z* 254 (M+H<sup>+</sup>).

**C.** A una solución de (S)-5-metil-4-metilsulfanil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol (20 mg; 0,08 mmol) en cloroformo (1,0 ml) a 0°C, se añadió una solución de ácido peracético en ácido acético (51 µl; 0,24 mmol; solución al 32% en peso). Se dejó que la mezcla alcanzara la T.A. y se agitó durante 2,0 h más. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron y se concentraron al vacío. La sulfona resultante se usó sin ninguna purificación.

**D.** A -78°C, se añadió hidruro de sodio (60% en aceite; 3,1 mg; 0,08 mmol) a una solución de 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (13 mg; 0,09 mmol, véase el Ejemplo 4) en dimetil-formamida (1 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min y se volvió a enfriar hasta -78°C. Entonces se añadió (S)-1-(4-metanosulfonil-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)-propan-2-ol (22 mg; 0,08 mmol) y se agitó la mezcla a T.A. durante 2 h, se detuvo con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa para producir (10 mg; 36%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ12,17 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,95 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,61 (1H, t, J = 3,1 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 1,98; 3,3 Hz), 4,01-3,97 (1H, m), 3,92-3,83 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz), *m/z* 358 (M+H<sup>+</sup>).

El azaindol intermedio, 4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol, se preparó como se explica a continuación.



**E.** Se colocaron 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-óxido (50 g; 1 eq.) y bromuro de tetrametilamonio (86 g; 1,5 eq.) en DMF (500 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió anhídrido metanosulfónico (130 g; 2 eq.) en pequeñas

porciones. Se dejó que la suspensión alcanzara los 23°C y se agitó durante 4 h. Se vertió la mezcla en agua (1 l) y se neutralizó la solución con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (pH = 7). Se añadió agua (2 l) y se enfrió la mezcla hasta 10°C durante 30 min. Se filtró el sólido formado y se lavó con agua fría (1 l). Se disolvió el sólido en una mezcla de diclorometano/metanol (4:1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró al vacío hasta proporcionar 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (40 g; 54%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ12,05 (1H, s.a.), 8,08 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,59 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 5,05 Hz), 6,41 (1H, d, J = 3,5 Hz). CL/EM; *m/z* 197 (M+H)<sup>+</sup>

**F.** Se vació un matraz de 500 ml secado en el horno tapado con un tabique de caucho y se volvió a llenar con argón. Se cargó el matraz con 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (40 g; 1 eq.) y THF (400 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite; lavado con hexanos; 8,9 g; 1 eq.) en pequeñas porciones. Tras 15 minutos, se añadió clortriisopropilsilano (443,4 ml; 1 eq.), se selló el tubo y se agitó a 80°C durante 3 h. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción, se neutralizó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se extrajo dos veces con hexanos (2 x 800 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se concentraron al vacío para proporcionar 4-bromo-1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (71,1 g; 99%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ8,09 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,59 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,85 (3H, sept. J = 7,6 Hz), 1,04 (9H, d, J = 7,6 Hz). CL-EM; *m/z* 353 (M+H)<sup>+</sup>.

**G.** Se vació un matraz de fondo redondeado de 250 ml secado en el horno y se volvió a llenar con argón. Se cargó el matraz con 4-bromo-1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,4 g; 1 eq), THF (25 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78°C. Se añadió *tert*-butil-litio (1,7M en pentano; 4,66 ml; 2 eq.) en gotas y tras 5 minutos, se añadió *N*-fluorobencenosulfonimida (1,25 g; 1 eq.). Tras 45 min, se añadió una solución de cloruro de amonio saturado (20 ml) y se dejó que la mezcla alcanzara la T.A. Se añadió agua (40 ml) y se extrajo la solución con hexanos (3 x 100 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con una mezcla de hexanos al 100% para dar 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (970 mg; 84%).

**H.** Después, se siguieron los procedimientos descritos en el Ejemplo 4E y 4F para obtener el compuesto del título.

Los siguientes ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 7, empleando el hidoxiazaindol apropiado y la pirrolotriazina apropiada que, a su vez, fue preparada usando la secuencia de tres etapas (A→B→C) descrita anteriormente con la modificación apropiada de la etapa B. En la siguiente Tabla 1, se muestran los compuestos.



Tabla 1:

| Ej. | R <sub>2</sub>                         | R <sub>3</sub> | Nombre   | CL/EM (M+H) <sup>+</sup> | Rendimiento (%) |
|-----|--|----------------|--|--------------------------|-----------------|
| 8   | ( <i>R</i> )-MeCH(OH)CH <sub>2</sub> O | Me             | ( <i>R</i> )-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol | 372                      | 25              |
| 9   | ( <i>S</i> )-MeCH(OH)CH <sub>2</sub> O | H              | ( <i>S</i> )-1-[4-(4-Fluoro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol          | 388                      | 36              |
| 10  | ( <i>S</i> )-MeCH(OH)CH <sub>2</sub> O | Me             | ( <i>S</i> )-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol  | 372                      | 37              |

(continuación)

| Ej. | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | Nombre   | CL/EM (M+H) <sup>+</sup> | Rendimiento (%) |
|-----|---|----------------|--|--------------------------|-----------------|
| 11  | (R)-MeCH(OBn)CH <sub>2</sub> O                                      | H              | (R)-6-(2-Benziloxi-propoxi)-4-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina                   | 448                      | 61              |
| 12  | (R)-MeOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> O                      | H              | (R)-1-[4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxipropan-2-ol            | 388                      | 64              |
| 12  | (R)-MeOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> O                      | Me             | (R)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxipropan-2-ol    | 402                      | 14              |
| 13  | (S)-MeOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> O                      | H              | (S)-1-[4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxipropan-2-ol            | 358                      | 33              |
| 14  | (S)-MeOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> O                      | Me             | (S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxipropan-2-ol    | 402                      | 28              |
| 15  | NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | H              | N-{2-[4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-sulfamida                 | 422                      | 48              |
| 16  | MeSO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O               | H              | N-{2-[4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-metanosulfonamida         | 421                      | 40              |
| 17  | MeSO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O               | Me             | N-{2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-metanosulfonamida | 435                      | 15              |

5 La 4-fluoro-2-metil-5-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina necesaria para los Ejemplos 8, 10, 12, 14 y 17 fue preparada a partir de 4-fluoro-2-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina según lo descrito en el Ejemplo 4. Este último compuesto fue preparado como se explica a continuación.

#### Preparación de 4-fluoro-2-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



10

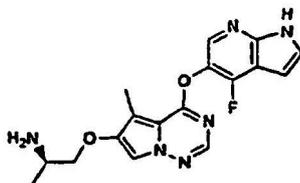
A. A una solución de 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (408 mg; 3,0 mmol) en THF (5 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite; 120 mg; 3,0 mmol) en pequeñas porciones. Tras 30 min, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,42 ml; 3,3 mmol) y se agitó a 23°C durante 21 h. Se añadió acetato de etilo (25 ml), se enfrió la

mezcla hasta 0°C, se neutralizó con una solución de cloruro de amonio saturado y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 25 ml), se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron y se concentraron al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano para dar 1-bencenesulfonil-4-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (683 g; 82%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ8,40 (1H, dd, J = 5,8; 7,8 Hz), 8,12 (2H, dd, J = 1,0; 6,3 Hz), 7,98 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,73 (1H, tt, J = 1,3; 6,9 Hz), 7,63 (3H, t, J = 7,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 5,6; 9,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 4,1 Hz). CL/EM; *m/z* 277 (M+H)<sup>+</sup>

**B.** A una solución de 1-bencenesulfonil-4-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (683 mg; 2,47 mmol) en THF (12,0 ml) a -78°C, se añadió solución de *n*-butil-litio (2,36M en hexanos; 2,30 ml; 5,44 mmol) en gotas. Tras 90 min, se añadió yodometano (0,31 ml; 4,95 mmol) rápidamente. Tras 15 min, se añadió una solución de cloruro de amonio saturado y se dejó que la mezcla alcanzara la T.A. Se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 15 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron y se concentraron al vacío. Se colocó el material crudo en THF (12 ml) y se añadió una solución de fluorado de tetrabutilamonio (1,0M en THF, 3,7 ml; 3,7 mmol). Se calentó la mezcla a 65°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla a T.A., se concentró al vacío y se purificó el residuo mediante CLAR preparativa para proporcionar 4-fluoro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (300 mg; 80%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10,70 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 5,3; 9,6 Hz), 6,25 (1H, s), 2,51 (3H, s). CL/EM; *m/z* 151 (M+H)<sup>+</sup>.

**C.** A una solución de 4-fluoro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (300 mg; 2,0 mmol) en THF (6 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite; 84 mg; 2,1 mmol) en pequeñas porciones. Tras 30 minutos, se añadió clorotriisopropilsilano (0,45 ml; 2,1 mmol) y se agitó la mezcla a 65°C durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (25 ml), se enfrió la mezcla a 0°C, se neutralizó con una solución de cloruro de amonio saturado y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 25 ml) y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se concentraron al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con hexanos para dar 4-fluoro-2-metil-1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (400 mg; 65%) como un aceite incoloro. CL/EM; *m/z* 307 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18

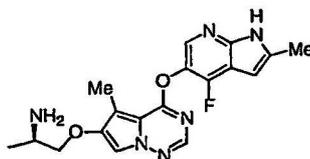


### (*R*)-2-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina

**A.** Se modificaron los procedimientos ofrecidos en *Tetrahedron Lett*, 1977, 1977 y *JACS*, 1999, 3633-39. Así pues, se cargó un matraz de 10 ml con 1-(5-metil-4-metilsulfanilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi)-propan-2-ol (249 mg; 0,98 mmol) y tetrahidrofurano (4,91 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron por orden trifetilfosfina (516 mg; 1,96 mmol), azodicarboxilato de dietilo (310 µl; 1,96 mmol) y azida de difenilfosforilo (424 µl; 1,96 mmol). Se agitó la mezcla a 23°C h durante 15 h y luego se concentró al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 20% en hexano para dar (156 mg; 57%) of 6-(2-azidopropoxi)-5-metil-4-metilsulfanilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ8,19 (1H, s), 7,85 (1H, s), 4,16 (1H, dd, J = 2,8; 9,6 Hz), 4,05-3,96 (m, 2H), 2,60 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,3 Hz). CL/EM; *m/z* 254 (M+H)<sup>+</sup>

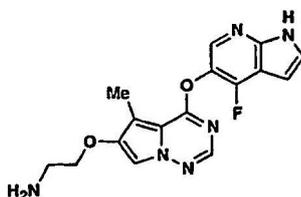
**B.** Se hicieron reaccionar conjuntamente 6-(2-azido-propoxi)-5-metil-4-metilsulfanil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina y 4-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol según el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para proporcionar 6-(2-azido-propoxi)-4-(4-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina. Se purificó el material crudo mediante CLAR preparativa. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ12,18 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,02 (1H, s), 7,96 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,21 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,09-4,02 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,23 (3H, d, J = 6,3 Hz). CL/EM; *m/z* 382 (M+H)<sup>+</sup>.

**C.** Se agitó una solución de 6-(2-azido-propoxi)-4-(4-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina (20 mg; 0,05 mmol) en acetato de etilo (2,0 ml) en presencia de hidrógeno (96,53 kPa) y Pd/C al 10% (10 mg) durante 12 h. Se eliminó el exceso de hidrógeno, y se filtró la mezcla a través de Celite® y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa para producir (10 mg; 54%) del compuesto del título. CL/EM; *m/z* 357 (M+H)<sup>+</sup>. Sal diclorhidrato: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ12,19 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,16 (2H, s.a.), 8,05 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,60 (1H, s), 4,19 (2H, m), 4,03 (2H, m), 3,65 (1H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,8 Hz).

**Ejemplo 19**

5 **(R)-2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metil-etilamina**

Se trató el Compuesto A del Ejemplo 18 con 4-fluoro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol, tras lo que la reducción de la azida según lo descrito en la preparación del Ejemplo 18 proporcionó el compuesto del título. Se purificó el producto mediante CLAR preparativa. CL/EM: *m/z* 371 (M+H<sup>+</sup>). Sal diclorhidrato: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7,97 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,71 (1H, s), 7,64 (1H, s), 6,20 (1H, s), 4,09 (1H, dd, J = 10,1; 3,8 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 10,1; 3,8 Hz), 3,59 (1H, m), 3,21 (2H, m), 2,43 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,8 Hz).

**Ejemplo 20**

15 **2-[4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etilamina**

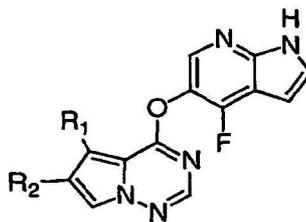
A. Se cargó un matraz de 25 ml con 5-metil-4-fenoxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol (450 mg; 1,87 mmol, WO0071129), *tert*-butiléster de ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (577 µl; 3,73 mmol), tetrahidrofurano (9,3 ml) y se enfrió hasta 0°C. Luego se añadieron trifenilfosfina (978 mg; 3,73 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (310 µl; 1,96 mmol). Se agitó la mezcla a 23°C durante 15 h y luego se concentró al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 20% en hexano para dar *tert*-butiléster de ácido [2-(5-metil-4-fenoxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)-etil]-carbámico. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8,98 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,46 (2H, t, J = 4,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,04 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,05-3,98 (4H, m), 2,36 (3H, s), 1,38 (9H, s). CL/EM; *m/z* 385 (M+H<sup>+</sup>).

B. Se aplicó el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 7 partiendo de (865 mg; 2,25 mmol) de *tert*-butiléster de ácido [2-(5-metil-4-fenoxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)-etil]-carbámico para proporcionar *tert*-butiléster de ácido [2-(5-metil-4-metilsulfanil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)-etil]-carbámico (652,7 mg; 86%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8,98 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,02 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,02 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,96 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,59 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,37 (9H, s). CL/EM; *m/z* 339 (M+H<sup>+</sup>).

C. Se empleó el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 partiendo de (100 mg; 0,30 mmol) de *tert*-butiléster de ácido [2-(5-metil-4-metilsulfanil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)-etil]-carbámico para proporcionar *tert*-butiléster de ácido {2-[4-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-carbámico (42 mg; 73%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12,17 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,96 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,05 (1H, m), 6,60 (1H, s), 4,02 (2H, m), 3,32 (2H, m), 2,40 (3H, s), 1,38 (9H, s). CL/EM; *m/z* 443 (M+H<sup>+</sup>).

D. A una solución de *tert*-butiléster de ácido {2-[4-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-carbámico (30 mg; 0,068 mmol) en diclorometano (1,4 ml), se añadió el ácido trifluoroacético (0,14 m) a T.A. Tras 160 min, se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante CLAR preparativa y, tras una concentración, se formó la sal clorhidrato usando una solución acuosa 1N de HCl en acetonitrilo, y se liofilizó la sal hasta proporcionar 2-[4-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etilamina (14,1 mg; 53%) como un producto liofilizado blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12,19 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,13 (3H, s.a.), 8,05 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,62 (1H, t, J = 3,0 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 1,8; 3,5 Hz), 4,24 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,26 (2H, c, J = 5,3 Hz), 2,47 (3H, s). CL/EM; *m/z* 343 (M+H<sup>+</sup>). HRMS calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 343,1318; encontrada: 343,1309.

Los siguientes ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 7, usando el hidoxiazaindol apropiado. Sin embargo, la sulfona del Ejemplo 7 de los siguientes ejemplos fue remplazada por el cloroimidato apropiado. Véase el Ejemplo 25 para consultar la preparación de la 5-isopropilpirrolo[2,1-f]-triazina que se necesita para el Ejemplo 22.



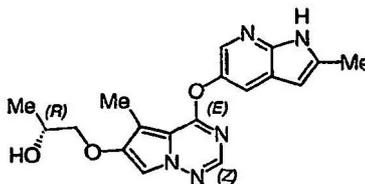
5

Tabla 2:

| Ej. | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | Nombre   | CL/EM (M+H) <sup>+</sup> | Rendimiento (%) |
|-----|----------------|----------------|--|--------------------------|-----------------|
| 21  | Me             | COOEt          | Etiléster de ácido 4-(4-fluoro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-6-carboxílico     | 356                      | 24              |
| 22  | <i>i</i> -Pr   | COOMe          | Metiléster de ácido 4-(4-fluoro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-iloxi)-5-isopropilpirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-6-carboxílico | 370                      | 33              |

**Ejemplo 23**

10

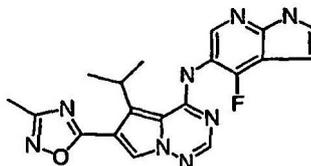
**(*R*)-1-[5-Metil-4-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol**

15

Se acopló la sulfona 1-(4-metanosulfonil-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi)-propan-2-ol con 4-fluoro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 (rendimiento del 55%). CL/EM; *m/z* 354 (M+H<sup>+</sup>), Sal diclorhidrato: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ11,65 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,75 (1H, s), 6,17 (1H, s), 4,33 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,85 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,16 (3H, d, *J* = 6,8 Hz).

**Ejemplo 24**

20

**(4-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

25

**A.** A una solución de *N*-hidroxiacetamida (315 mg; 4,25 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (60% en aceite; 340 mg; 8,5 mmol) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla resultante durante 20 min. Entonces se añadió metiléster de ácido 5-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxílico y se calentó la mezcla en un recipiente a presión a 80 °C durante 18 h. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción y se filtró el precipitado. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio saturado, salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar 5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3*H*-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ona (520 mg; 95%).

30

**B.** A una solución del oxadiazol de la etapa anterior (300 mg; 1,08 mmol) en tolueno (7 ml), se añadieron oxicloruro fosforoso (122 μl; 1,29 mmol) y diisopropiletamina (150 μl; 0,86 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo durante 3 días. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción y se vertió sobre solución de bicarbonato de sodio

saturado enfriada con hielo. Se extrajo la capa acuosa separada con acetato de etilo (2 x 25 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 4-cloro-5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina cruda que fue usada directamente en la siguiente etapa (280 mg, 94%).

- 5 **C.** Se añadió diisopropiletilamina (0,1 ml; 0,5 mmol) a una solución de 4-cloro-5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (54 mg; 0,18 mmol; véase el Ejemplo 25) y 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina (30 mg, 0,18 mmol) en DMF (1,0 ml). Se agitó la mezcla a T.A. durante 16 h, se detuvo con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (34 mg; 43%). CL/EM: *m/z* 393 (M+H)<sup>+</sup> Sal monoclorhidrato: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11,99 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,55 (1H, s.a.), 4,16 (1H, m), 2,43 (3H, s), 1,44 (6H, d, J = 7,3 Hz).

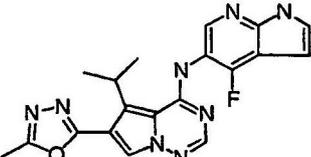
El compuesto intermedio, **fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina**, se preparó como se explica a continuación:

- 15 **D.** Se vació un matraz de fondo redondeado de 100 ml secado en el horno y se volvió a llenar con argón. Se cargó el matraz con 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (763 mg; 2,61 mmol), THF (17,4 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78°C. Se añadió una solución de *sec*-butil-litio (1,10M en THF; 5,21 ml; 5,74 mmol) en gotas, y tras 30 minutos, se añadió rápidamente 1-sulfonilazido-4-metilbenceno (1,29 g; 6,52 mmol) en THF (7,4 ml). Tras 25 h, se añadió una solución de cloruro de amonio saturado y se dejó que la mezcla alcanzara la T.A. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron y se concentraron al vacío. Se agitó el material crudo en hexanos para eliminar el exceso de 1-azido-4-metilbenceno, y se purificó el filtrado mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 2,5% en hexanos para dar la 5-azido-4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (746 mg; 86%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8,16 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,71 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,84 (3H, m), 1,05 (9H, s), 1,03 (9H, s). CL/EM: *m/z* 334 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 **E.** Se aplicó el procedimiento descrito para la desililación del Ejemplo 7 para proporcionar 5-azido-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12,10 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,57 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 1,8; 3,3 Hz). CL/EM; *m/z* 178 (M+H).

- 30 **F.** Se aplicó a la 5-azido-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina el procedimiento para la conversión del grupo azida en el grupo amina descrito en el Ejemplo 18 usando 310,27 kPa de hidrógeno para proporcionar 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina (rendimiento del 91%) como un sólido color tostado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11,42 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,30 (1H, t, J = 3,0 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 1,9; 3,6 Hz). CL/EM; *m/z* 152 (M+H)<sup>+</sup>. HRMS calculada para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>: 151,0545; encontrada: 151,0549.

### Ejemplo 25

- 35 
- (4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

- 40 **A.** Se disolvió isocianoacetato de etilo (80 g; 0,71 mol) en 1 l de tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (107,7 g; 0,71 mol) a la solución. Se añadió una solución de isobutiraldehído (29,7 g; 0,41 mol) en 1,5 l de tetrahidrofurano seco en gotas a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta obtener un aceite marrón. Se dividió el concentrado entre 1,2 l de acetato de etilo y 0,5 l de agua. Después se lavó la capa orgánica con 0,4 l de ácido clorhídrico 0,1N seguidos por 0,3 l de solución de bicarbonato de sodio saturado y luego 0,3 l de salmuera saturada. Se secó la capa orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío hasta obtener un aceite marrón. Se disolvió el residuo en tolueno y se añadió a una columna de 1.600 ml (~800 g) de gel de sílice humedecido con hexano. Se eluyó el producto a una presión de nitrógeno de 103,42 kPa primero con 4,8 l de hexano seguidos por 5 l de acetato de etilo al 20% en hexano. Se combinó el eluyente que contenía producto observado mediante análisis CCF y se concentró al vacío hasta obtener un aceite amarillo. Se bombeó en seco el concentrado bajo un alto vacío dando el producto A, dietiléter de ácido 3-(1-metiletil)pirrol-2,4-dicarboxílico (54 g; rendimiento del 60%) de aceite amarillo que solidificó en reposo a temperatura ambiente. gel de sílice de la CCF: R<sub>f</sub> = 0,2; hexano/acetato de etilo (4/1) visualización UV y tinción con PMA. <sup>1</sup>H-RMN: (CDCl<sub>3</sub>) δ1,2-1,5 (m, 12H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,3-4,3 (m, 4H), 7,5 (d, 1H).

5 **B.** A una suspensión de NaH (13,9 g; 34 mmol, 60% en aceite) en DMF (0,36 l) a 0°C, se añadió una solución del Compuesto A (75 g; 29 mmol) en DMF (0,4 l). Tras agitar durante 45 min, se añadió 2,4-dinitrohidroxilamina en pequeñas porciones. Una vez completada la adición, se retiró el baño frío y se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Tras 2 h, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la

10 **C.** Se mezcló el Compuesto B (77,7 g; 0,29M) con formamida (0,5 l) y se calentó hasta 160°C. Tras 8 h, se dejó enfriar la mezcla hasta la T.A., se agitó durante 2 días y luego se diluyó con agua (4 l). Se extrajo el producto con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica, se añadió tolueno al residuo y se volvió a concentrar. Se trituró el sólido marrón con éter y se secó bajo un alto vacío para proporcionar etiléster de ácido 5-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona-6-carboxílico como un sólido marrón claro (45 g; 62%). CL/EM; (M+H)<sup>+</sup> = 250,1.

15 **D.** Se suspendió en agua una suspensión de etiléster de ácido 5-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (4 ml) y se calentó hidrato de hidrazina (4 ml) a 110°C durante 24 h. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción y se aisló el precipitado formado mediante filtración y se secó al aire. Se suspendió el sólido en acetato de etilo y se añadió cloruro de acetilo (853 µl; 12 mmol). Se agitó la mezcla a T.A. durante 2 días y se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al aire para proporcionar 5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (575 mg; 35%).

20 **E.** Se usó el procedimiento para la formación del cloroimidato descrito en el Ejemplo 24 para convertir la 5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona en 4-cloro-5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina en un rendimiento cuantitativo que fue usada directamente sin ninguna purificación.

25 **F.** Se empleó el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 de acoplamiento de la anilina para hacer reaccionar la 4-cloro-5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina y 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 41 %). Sal de monoclóhidrato: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ8,26 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,50 (1H, m), 6,69 (1H, m.), 4,08 (1H, m), 2,51 (3H, s), 1,40 (6H, d, J = 7,1 Hz).

30 Los siguientes ejemplos se prepararon empleando el procedimiento de acoplamiento ejemplificado en el Ejemplo 24. Los Ejemplo 26 y 27 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 24 y 25, respectivamente, usando el 5-aminoazaindol apropiado. El Ejemplo 28 se hizo de un modo similar al del Ejemplo 18.

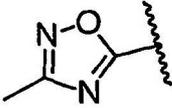


Tabla 3:

| Ej. | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | Nombre   | CL/EM (M+H) <sup>+</sup> | Rend. (%) |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-----------|
| 26  | <i>i</i> -Pr   |                | Me             | (4-Fluoro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina | 407                      | 26        |

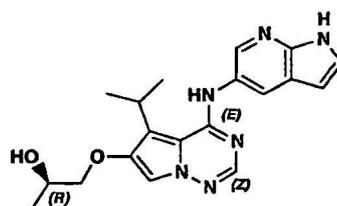
40

(continuación)

| Ej. | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | Nombre   | CL/EM (M+H) <sup>+</sup> | Rend. (%) |
|-----|----------------|---|----------------|--|--------------------------|-----------|
| 27  | <i>i</i> -Pr   |  | Me             | (4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-il)[5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-il]-amina | 407                      | 9         |
| 28  | Me             | ( <i>R</i> )-MeCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> O                              | H              | ( <i>R</i> )-[6-(2-Amino-propoxi)-5-metilpirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-il]-(4-fluoro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-yl)-amina              | 356                      | 86        |
| 29  | Me             | NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O               | H              | <i>N</i> -{2-[4-(4-Fluoro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-ilamino)-5-metil-pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-sulfamida             | 421                      | 56        |
| 30  | Me             | ( <i>R</i> )-MeCH(OH)CH <sub>2</sub> O  | H              | ( <i>R</i> )-1-[4-(4-Fluoro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-ilamino)-5-metil-pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol               | 357                      | 20        |
| 31  | <i>i</i> -Pr   | COOMe   | H              | Metiléster de ácido 4-(4-Fluoro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-ilamino)-5-isopropilpirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-6-carboxílico               | 369                      | 40        |

**Ejemplo 32**

5

**1-[5-isopropil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilamino)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol**

10

Se disolvieron el 1-(5-isopropil-4-metilsulfanilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi)-propan-2-ol (262 mg; 0,93 mmol, obtenido del Ejemplo 25 usando el procedimiento de la Etapa B del Ejemplo 7) y 1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilamina (290 mg; 0,93 mmol) en cloroformo y se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (60%, 535 mg, 1,86 mmol). Se calentó la mezcla a 120°C durante 10 min en un horno microondas Optimizer™ de Personal Chemistry Smith Enrys. Se evaporó la solución al vacío y se purificó el residuo mediante CLAR preparativa. Se disolvió el producto aislado en THF (10 ml) y se añadió TBAF (1,0M; 0,2 ml; 0,2 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (34 mg; 1%).

15

El compuesto intermedio, 1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilamina, se preparó como se explica a continuación:

20

**A.** Se disolvió 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (10 mg; 32,5 mmol) en THF (250 ml) y se enfrió hasta -78°C. Entonces se añadió *sec*-butil-litio (54,8 ml; 1,3M/ciclohexano, 71,4 mmol) en gotas y se agitó la solución durante 20 min. Se añadió una solución de tosilazida (16 g; 81,2 mmol) en THF (100 ml) y se agitó la

mezcla durante 1 h. Se detuvo la mezcla de reacción con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se calentó hasta la T.A. Se extrajo la mezcla con hexanos (2 x 200 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas. Se filtró la fase orgánica y se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice; hexanos al 100%) para proporcionar 5-azido-4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como una mezcla con material inicial (10,2 g). Esta mezcla fue usada directamente en la siguiente etapa.

**B.** Se disolvió 5-azido-4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,6 g; 4,6 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y se añadió Pd/C (10%, 100 mg). Se agitó esta suspensión a T.A. y bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Se retiró el sólido mediante filtración sobre Celite® y se evaporó la solución al vacío. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, hexanos al 95%, acetato de etilo al 5%) para proporcionar 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina (730 mg; 43,5%; 2 etapas).

**C.** Se diluyó 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina (10,2 g; 31,5 mmol) en acetato de etilo (200 ml) y ácido acético (100 ml). Se añadió polvo de cinc (50 g; 0,8 mol) en pequeñas porciones a T.A. Tras agitar la suspensión a T.A. durante 4 h, se filtró la mezcla sobre Celite y se neutralizó lentamente el filtrado con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, acetato de etilo al 5% en hexanos) para proporcionar 1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina (6,38 g).

Los Ejemplos 33-35 fueron preparados como se explica a continuación. El Ejemplo 33 se sintetizó de una manera similar a la preparación del Ejemplo 32. Los Ejemplos 34 y 35 se prepararon de una manera similar a la preparación del Ejemplo 24.

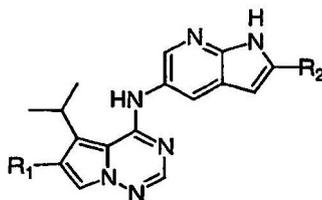
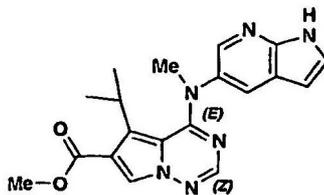


Tabla 4:

| Ej. | R <sub>1</sub>                                     | R <sub>2</sub> | Nombre  | CL/EM<br>(M+H) <sup>+</sup> | Rend.<br>(%) |
|-----|--|----------------|---|-----------------------------|--------------|
| 33  | (R)-<br>MeOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> O | H              | (R)-1-[5-Isopropil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxipropan-2-ol             | 375                         | 33           |
| 34  | COOMe  | H              | Metiléster de ácido 5-isopropil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico               | 351                         | 36           |
| 35  |  | Me             | [5-Isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amina | 389                         | 86           |

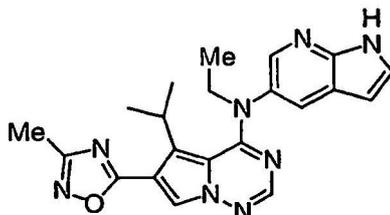
**Ejemplo 36****Metiléster de ácido 5-isopropil-4-[metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la preparación del Ejemplo 24 usando metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amina y metiléster de ácido 4-cloro-5-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico. (Rendimiento del 25%). CL/EM;  $m/z$  365 (M+H<sup>+</sup>). Sal monoclóhidrato: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11,73 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,40 (1H, s), 3,70 (3H, s), 3,26 (1H, m), 2,51 (3H, s), 0,54 (6H, d, J = 7,3 Hz).

El compuesto intermedio, **metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amina**, se preparó como se explica a continuación:

**A.** Se trató 1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina (375 mg; 1,3 mmol) y trietilamina (271 ml; 1,95 mmol) en diclorometano (10 ml) con dicarbonato de di-*tert*-butilo (340 mg; 1,5 mmol) y se agitó la mezcla a T.A. durante 2,5 h, se detuvo con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa.

**B.** Entonces se trató *tert*-butiléster de ácido 1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-carbámico (250 mg, 0,6 mmol) con hidruro de sodio (24 mg, aceite al 60%, 0,6 mmol) y yoduro de metilo (48 µl; 0,77 mmol) en DMF (2,0 ml). Se agitó la mezcla a T.A. durante 16 h, se detuvo con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Entonces se trató el residuo, que fue usado sin mayor purificación, con TFA (1,0 ml) en diclorometano (4,0 ml) y se agitó la mezcla a T.A. durante 10 h, se concentró y se purificó mediante CLAR preparativa para proporcionar metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amina (31 mg, 33%).  $m/z$  148 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37****Etil-[5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amina**

Se empleó el procedimiento descrito en el Ejemplo 24. Así pues, cuando se usaron 4-cloro-5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (86 mg; 0,31 mmol), etil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amina (50 mg; 0,31 mmol) y diisopropiletilamina (162 µl; 0,93 mmol) en DMF (2,0 ml), se obtuvo el compuesto del título. CL/EM:  $m/z$  403 (M+H)<sup>+</sup>. Sal monoclóhidrato: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9,70 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,29 (1H, s), 6,38 (1H, s.a.), 4,10 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,24 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,59 (6H, d, J = 7,1 Hz), (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,59 (6H, d, J = 7,1 Hz).

El compuesto intermedio, **etil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amina**, se preparó como se explica a continuación:

**A.** Se añadió cloruro de acetilo (75 µl; 1,0 mmol) a una solución de 1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina (230 mg; 0,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg) en piridina (1,6 ml). Se agitó la mezcla a T.A. durante 2 h, y se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se extrajo la capa acuosa separada con acetato de etilo (3 x 25 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite que fue purificado mediante CLAR preparativa para dar *N*-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-acetamida (140 mg, 53%) como un aceite: CL/EM;  $m/z$  332 (M+H)<sup>+</sup>.

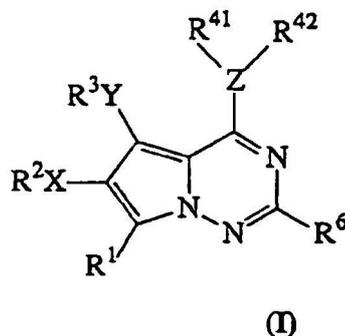
**B.** A T.A. bajo argón, se añadió una solución de complejo de borano-dimetilsulfuro (665 µl; 6,6 mmol, 10M) a *N*-

5 metil-*N*-(1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-acetamida (110 mg; 0,33 mmol) en THF (3,0 ml). Se calentó la mezcla hasta 65°C durante 2 h, se volvió a enfriar y se añadió lentamente una solución de ácido clorhídrico 6N. Se calentó la mezcla hasta 100°C y se agitó vigorosamente durante 12 h, se volvió a enfriar y se añadió una solución de hidróxido de sodio 6N hasta que se alcanzó un pH 7. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite que fue purificado a través de una columna SCX de gel de sílice (ácido arilsulfónico con lavados de metanol y NH<sub>3</sub> 2N en metanol) para dar etil-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-amina. CL/EM; *m/z* 203 (M + AcCN), 162 (M+H)<sup>+</sup>.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5



10 en la que:

Z se selecciona entre O o S, y R<sup>41</sup> está ausente;

X e Y se seleccionan independientemente entre O, OCO, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, CO<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>CO, NR<sup>12</sup>CONR<sup>13</sup>, NR<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>, NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>, NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>, CONR<sup>19</sup>, halógeno, nitro, ciano, o X o Y están ausentes;

15 R<sup>1</sup> es hidrógeno, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, SH, SCH<sub>3</sub>, OCOR<sup>21</sup>, SOR<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>24</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>, CONR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>29</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, NR<sup>32</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, NR<sup>34</sup>COR<sup>35</sup>, NR<sup>36</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>37</sup>, halógeno, nitro o ciano;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; con la condición de que cuando X sea halo, nitro o ciano, R<sup>2</sup> está ausente, y cuando Y es halo, nitro o ciano, R<sup>3</sup> está ausente;

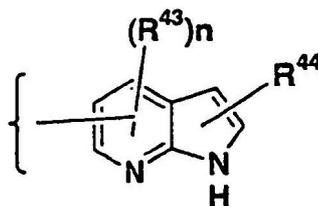
20 R<sup>6</sup> es H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, OR<sup>9</sup> o halógeno;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup> y R<sup>40</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclo o heterociclo sustituido;

25 R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>33</sup> y R<sup>37</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclo o heterociclo sustituido;

R<sup>42</sup> es

30



(R<sup>43</sup>)<sub>n</sub> en la que n es igual a 0, 1 ó 2 y cada R<sup>43</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo; y

R<sup>44</sup> es metilo o hidrógeno,

con la condición adicional de que

35 a. R<sup>2</sup> no puede ser hidrógeno si X es SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> o NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>; y

b. R<sup>3</sup> no puede ser hidrógeno si Y es SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> o NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>;

o uno de sus enantiómeros, diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el que la expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxilo, oxo, alcanilo, ariloxilo, alcaniloxilo, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o aralquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino

40

5 sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsufonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido  
 10 seleccionado entre CONH(alquilo), CONH(arilo), CONH(aralquilo) o los casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o aralquilo; alcoxycarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos, y en el que cuando el sustituyente también esté sustituido, lo estará con alquilo, alcoxilo, arilo o aralquilo; la expresión "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido por de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, alralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo, alcoxycarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido y ariloxilo, y en el que el sustituyente también puede estar sustituido por hidroxilo, alquilo, alcoxilo, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido o aralquilo; la expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido por de uno a dos sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo y pirimidilo; la expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo sustituido por un sustituyente seleccionado entre halo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino y heterociclo; la expresión "heterociclo sustituido" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático saturado o insaturado seleccionado entre un sistema de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono, en el que cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno también pueden estar opcionalmente cuaternizados, en el que los sustituyentes se seleccionan entre uno o más grupos alquilo o aralquilo según lo descrito anteriormente, o entre uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>6</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es alquilo inferior; y Z es oxígeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es alquilo inferior; Y está ausente; X es oxígeno o nitrógeno; R<sup>43</sup> es flúor o hidrógeno; y R<sup>44</sup> es hidrógeno o metilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el X es oxígeno; R<sup>2</sup> es un alquilo sustituido y R<sup>43</sup> es flúor.

5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(4-Fluoro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4,]oxadiazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina,

35 (R)-[6-(2-Amino-propoxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-amina,

N-(2-[4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil)-sulfamida,

(R)-1-[4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

Metil-éster de ácido 4-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-5-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico,

40 1-[5-Isopropil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(R)-1-[5-Isopropil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol,

Metiléster de ácido 5-isopropil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico,

45 Metiléster de ácido 5-isopropil-4-[metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico y

Etil-[5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-amina.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

4-(4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol,

(R)-1-[4-(4-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(S)-1-[4-(4-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(R)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

5 (R)-2-[4-(4-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina,

(R)-2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-iloxi]-1-metil-etilamina,

2-[4-(4-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etilamina,

10 (4-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina,

(4-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina,

(4-Fluoro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-[5-isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina y

15 [5-Isopropil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-amina.

7. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 8. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un agente anti-cancerígeno o citotóxico adicional.

25 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que dicho agente anti-cancerígeno o citotóxico se selecciona del grupo que consiste en: linomida; inhibidores de la función integrina  $\alpha\beta 3$ ; angioestatina, razoxano, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, leuprorelina, finasterida, inhibidores de la metaloproteinasas, inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno uroquinasa, anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, bevacizumab, cetuximab, inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de la serina/treonina quinasa, metotrexato, 5-fluorouracilo, purina, análogos de la adenosina, arabinósido de citosina, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomomicina, mitramicina, cisplatino, carboplatino, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa, vincristina, paclitaxel, docetaxel, análogos de epotilona, análogos de discodermolida, análogos de eleuterobin, etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán, irrinotecán, flavopiridoles, inhibidores de la proteasoma, incluyendo bortezomib, y modificadores de respuestas biológicas.

35 10. Uso de al menos uno de los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento destinado a producir un efecto antiangiogénico o un efecto reductor de la permeabilidad vascular, o destinado a inhibir la actividad proteína quinasa de receptores de factores de crecimiento o la actividad tirosina quinasa de receptores de factores de crecimiento en una especie de mamífero.

40 11. Uso de la composición de la reivindicación 7 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades proliferativas o enfermedades autoinmunes en una especie de mamífero.

12. Uso de al menos uno de los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento destinado a tratar enfermedades asociadas con las rutas de transducción de señales que funcionan a través de los receptores de los factores de crecimiento en una especie de mamífero.