



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 365 814**

⑮ Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **06837967 .6**

⑯ Fecha de presentación : **17.11.2006**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1948664**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

⑭ Título: **Inhibidores de cinasa de pirrolotriazina.**

⑩ Prioridad: **18.11.2005 US 738269 P**
16.11.2006 US 560378

⑬ Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2011

⑫ Inventor/es: **Chen, Ping;**
Zhao, Yufen;
Fink, Brian, E. y
Kim, Soong-Hoon

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2011

⑭ Agente: **Carpintero López, Mario**

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 cinasa de pirrolotriazina

Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de pirrolotriazina que son útiles como agentes anti-cáncerosos. Esta invención también se refiere a un procedimiento de uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades proliferativas y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Antecedentes de la invención

Las cinasas relacionadas con tropomiosina (Trk) son una familia de tirosina cinasas receptoras compuesta por tres miembros de la familia, TrkA, TrkB y TrkC. Las Trk se unen con gran afinidad a, y mediante la transducción de señales inducida por la familia de ligandos neurotrofina, cuyos miembros prototípicos son el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y neurotrofina-3, -4 y -5 (NT-3, NT-4 y NT-5).

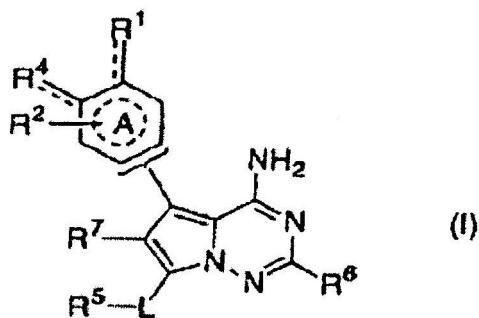
Además, se ha identificado un co-receptor que carece de actividad enzimática, p75, que se une a todas las neurotrofinas (NT) con baja afinidad y regula la señalización de neurotrofina. Un papel crítico de las Trk y sus ligandos durante el desarrollo de los sistemas nerviosos central y periférico se ha establecido mediante estudios de alteración génica en ratones. En particular, se demostró que la interacción TrkA-NGF era un requisito para la supervivencia de ciertas poblaciones de neuronas periféricas implicadas en la mediación de la señalización del dolor. Además, también se han documentado estas consecuencias en el desarrollo de la señalización de Trk, la subversión de este receptor y su ruta de señalización en ciertas enfermedades. Son de particular interés los informes sobre la expresión aberrante de la cinasa receptora NGF y TrkA que están implicadas en el desarrollo y progreso de carcinoma prostático humano y adenocarcinoma ductal pancreático y activación de las redispersiones cromosómicas de Trk en leucemia mielógena aguda (LMA), cánceres de tiroides y mama, y mutaciones en el punto de recepción predichas para que se activen constitutivamente en tumores de colon. Además de estos mecanismos de activación, se ha informado también de elevadas cantidades de receptor de Trk y ligando en una diversidad de tipos de tumor, incluyendo mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma, carcinoma de ovario y pancreático. Las neurotrofinas y sus subtipos de receptor Trk correspondiente han demostrado ejercer una diversidad de respuestas pleiotrópicas sobre células malignas, incluyendo invasividad de tumor potenciada y quimiotaxis, activación de apoptosis, estimulación del crecimiento clonal, y morfología celular alterada. Estos efectos se han observado en carcinomas de próstata, de mama, de tiroides, de colon, melanomas malignos, carcinomas de pulmón, glioblastomas, carcinoides pancreáticos y una gran diversidad de tumores pediátricos y de origen neuroectodérmico

incluyendo tumor de Wilms, neuroblastomas y meduloblastomas. Las neurotrofinas y sus subtipos de receptor se han visto implicados en estos cánceres a través de mecanismos autocrinos o paracrinos, que implican células de carcinoma y los tejidos parenquimáticos y estromales que las rodean. Además, recientemente se ha conseguido una reducción profunda o muy atenuada del dolor de huesos provocado por metástasis de cáncer de próstata, mediante la utilización del anticuerpo anti-NGF. En su conjunto, las propiedades oncogénicas de señalización de Trk en múltiples tipos de tumor hacen a la modulación de la señalización del receptor de Trk un punto de intervención terapéutica potencialmente atractivo en diferentes neoplasias malignas.

Las tirosina cinasas receptoras (RTK) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembrana característicamente consisten en un dominio extracelular de unión a ligando, conectado mediante un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina cinasa intracelular. En general, las RTK están activadas por oligomerización inducida por ligando y autofosforilación con tirosina de sustratos intracelulares específicos, tales como PLC γ , PI3 cinasa, ras, y raf./MEK/Erk1. La actividad de tirosina cinasa es un requisito absoluto para la transducción de señales a través de esta clase de receptor.

La familia Trk de las RTK frecuentemente se expresa en cánceres de pulmón, mama, pancreático y de próstata, así como en cierto tipo de leucemia mielógena aguda y fibrosarcoma congénito. Se cree que la actividad tirosina cinasa de Trk promueve la activación no regulada de la maquinaria de proliferación celular. Se cree que los inhibidores de cualquiera de las cinasas TrkA, TrkB, o TrkC, individualmente o en combinación, tienen utilidad contra alguno de los cánceres más comunes, tales como cáncer de cerebro, melanoma, mieloma múltiple, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, de esófago, de próstata, colorectal, de pulmón, renal, de ovario, ginecológico, de tiroides, y cierto tipo de neoplasias malignas hematológicas. El documento WO03/027111 desvela derivados de aza-oxindol. El documento WO 2005/049033 desvela derivados de pirazol. El documento WO 00/71129 ejemplifica pirrolotriazinas que tienen un sustituyente en la posición 4 que comprende al menos un resto cíclico, y en el que la pirrolotriazina también tiene un sustituyente en la posición 6.

El documento WO 2007/056170 desvela compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de cáncer:

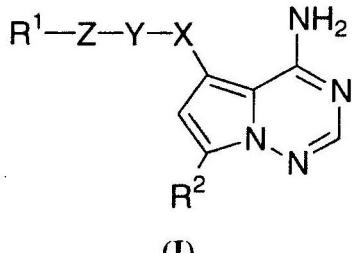


El anillo A fijado a la posición 5 del anillo de pirrolotriazina está unido al mismo mediante un enlace directo.

Descripción detallada de la invención

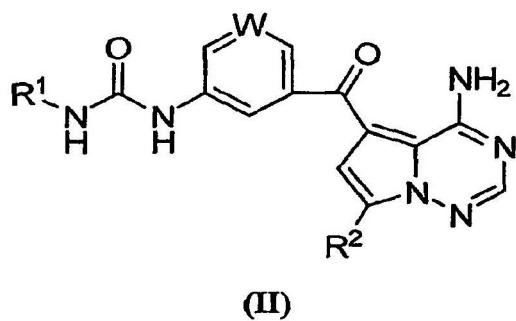
10 La invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos y compuestos para usos como los expuestos en las reivindicaciones adjuntas.

De acuerdo con la presente invención, se desvelan compuestos de fórmula I



en la que X es -C=O-; -Y-Z- están constituidos juntos por un arilo o anillo heteroaromático unido a un grupo urea sustituido, como se detallará a continuación con referencia a la fórmula (II).

20 La invención se refiere a compuestos de fórmula (II):



en la que

W es -CR⁹- o N-;

35 R¹ es H, alquilo C₁-C₆, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₉-C₁₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₃, heterociclico C₄-C₁₂ y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -OR⁷, -C(=O)OR⁷, -S(=O)NHR⁷, -SO₂NHR⁷, -SO₂R⁷, alquilo, alquilo sustituido, -CN, -NHR⁷, -CONHR⁷, -OCONHR⁷, -CONHSO₂R⁷, -NHCONHR⁷, -CH₂OR⁷, -CH₂CH₂OH, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo o arilo sustituido,

40 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclico, ariloxi, ariloxi sustituido, -CF₃ y -OCF₃, dos de los cuales pueden estar fijados al mismo átomo de carbono del anillo con la condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;

45 R² es H, halógeno, -NR⁸R⁹, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilalquilo o heterociclico C₄-C₈ con al menos un átomo del anillo seleccionado entre un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y cada uno de dichos grupos R² está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste

en -OH, OR⁸, -NH₂, -NR⁸R⁹, -CONHR⁸, -OCONHR⁸, -CONHSO₂R⁸, -NHCONHR⁸ -SR⁸, -S(=O)R⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹;

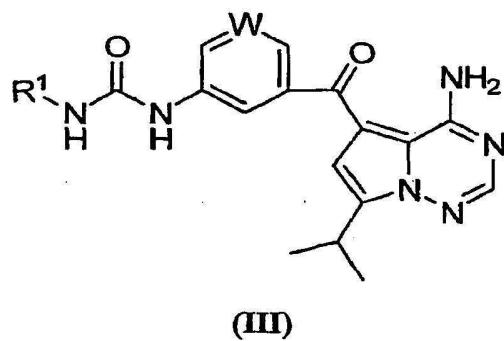
5 R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo; seleccionándose dichos sustituyentes en el arilo sustituido o grupo heteroarilo sustituido entre el grupo que consiste en uno o más de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi y ariloxi sustituido;

10 R⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o alcoxi C₁-C₆; o

R⁸ y R⁹ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterociclico opcionalmente sustituido;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

En otra realización, la invención comprende un compuesto de fórmula III



en la que

W es -CR⁹ - o N-;

25 R¹ es H, alquilo C₁-C₆, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₉-C₁₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₃, heterociclico C₄-C₁₂ y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -H, -OR⁷, -C(=O)OR⁷, -S(=O)NHR⁷, -SO₂NHR⁷, -SO₂R⁷, alquilo, alquilo sustituido, -CN, -NHR⁷, -CONHR⁷, -OCONHR⁷, -CONHSO₂R⁷, -NHCONHR⁷, -CH₂OR⁷, -CH₂CH₂OH, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido,

30 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclico, ariloxi, ariloxi sustituido, -CF₃ y -OCF₃, dos de los cuales pueden estar fijados al mismo átomo de carbono del anillo con la condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómeros del mismo.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen los siguientes

- 35 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(2,4-diclorofenil)urea;
- 1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-[3-(1,1-dinletiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]urea;
- 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-t][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(2,4-difluorofenil)urea;
- 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(2-fluorofenil)urea;
- 1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;
- 40 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(4-clorofenil)urea;
- 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(2-cianofenil)urea;
- 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-[1-metil-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-il]urea;
- 45 1-[5-({4-amino-7-[3-(dimetilamino)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil]-3-(2,4-diclorofenil)urea;

- 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]urea;
- 1-(3-(4-amino-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)fenil)-3-(2,4-diclorofenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
- 1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)fenil)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il]urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(4-bromofenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-diclorofenil)urea;
- 1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)fenil)-3-{3-ciclopropil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-5-il}urea;
- 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-[4-(dimetilamino)fenil]urea;
- 1-[3-(14-amino-7-[3-(dimetilamino)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-diclorofenil)urea;
- 15 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-fenilurea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2-metoxifenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-[2-(trifluorometil)fenil]urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-metoxifenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-metilfenil)urea;
- 20 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(4-fluorofenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(4-fenoxifenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-dimetilfenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(1-naftil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-[4-(dimetilamino)fenil]urea;
- 25 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-[4-(benciloxi)fenil]urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-piridin-3-ilurea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(1,3-benzodioxol-5-il)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2-naftil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-bifenil-2-ilurea;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las siguientes son definiciones de términos que pueden usarse en la memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de toda la memoria descriptiva, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

35 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo no sustituidos, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 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.

40 El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes, tales como, halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoílo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino

sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo SO₂NH₂, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo CONH₂, carbamilo sustituido, por ejemplo CONHalquilo, CONHariilo, CONHariilalquilo o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno, seleccionados entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclico, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y heterociclico sustituido. Cuando se ha indicado anteriormente donde el sustituyente está sustituido adicionalmente, lo estará con alquilo, alcoxi, arilo o arilalquilo.

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

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

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo o a arilo sustituido unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

15 El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo o arilo sustituido, unido directamente a través de un grupo alcoxi, tal como metoxi o etoxi.

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, ariloxi, arilalquilonoxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi y similares. El sustituyente puede estar sustituido adicionalmente con hidroxi, halo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo o arilalquilo.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido, que por ejemplo es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tríclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene un átomo de carbono, por ejemplo, piridina, tetrazol, indazol.

30 El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, y más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro dobles enlaces.

El término "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con, por ejemplo, de uno a dos sustituyentes, tales como, halo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

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

40 El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con, por ejemplo, un sustituyente, tal como, halo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, sustituido carbamilo, guanidino y heterociclico, por ejemplo imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillo hidrocarburo cíclico saturado, opcionalmente sustituido, que preferentemente contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo, que puede estar condensado adicionalmente con un anillo carbocíclico C₃-C₇ insaturado. Los grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo como se ha descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo.

50 Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclico" se refieren a un grupo cíclico opcionalmente sustituido, totalmente saturado o insaturado, aromático o no aromático, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tríclico 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, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar también opcionalmente oxidados

y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar también opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar fijado en cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

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

- 10 Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzo-piranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales 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), benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, 15 benzofurazanilo, benzotriopiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotriopiranilo, dihidrobenzotriopiranil sulfona, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo, y similares.

- 20 Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo o arilalquilo como se ha descrito anteriormente o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo.

Se incluyen también heterociclos más pequeños, tales como, epóxidos y aziridinas.

El término "anillo carbocíclico" o "carbociclico" se refiere a anillos de hidrocarburo mono o bicíclicos, estables, saturados, parcialmente saturados o insaturados, que contienen 3-12 átomos. En particular, éstos incluyen un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Los valores adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, dihidroindenilo y tetrahidronaftilo. El término "opcionalmente sustituido" tal cual se refiere a "anillo carbocíclico" o "carbociclico" en el presente documento indica que el anillo carbocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo (preferentemente alquilo inferior), alcoxi (preferentemente alcoxi inferior), nitrógeno, monoalquilamino (preferentemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferentemente un dialquilo[inferior]amino), ciano, halo, haloalquilo (preferentemente trifluorometilo), alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido (preferentemente alquilo inferior amido), alcoxialquilo (preferentemente un alcoxi inferior[inferior]alquilo), alcoxicarbonilo (preferentemente un alcoxi inferior carbonilo), alquilcarboniloxi (preferentemente un alquilo inferior carboniloxi) y arilo (preferentemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo inferior y alcoxi inferior.

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

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, y fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, durante el aislamiento o purificación de los 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. Dichas sales pueden formarse como saben los especialistas en la técnica.

45 Los compuestos para la fórmula I pueden formar sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen aquellas 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 varios (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Dichas sales pueden formarse como saben los especialistas en la técnica.

Además, pueden formarse zwitteriones ("sales internas").

- 50 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención están contemplados como mezcla o en una forma sustancialmente pura. La definición de los compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Abarca muy particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o

separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos por procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo, seguido de cristalización.

Los compuestos de fórmula I pueden tener también formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. Las diversas formas de los profármacos se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de dichos derivados de profármaco, véase:

- 5 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 112, pág. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic 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," de H. Bundgaard, pág. 113-191 (1991); y
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992).

Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula I también están dentro del alcance de la invención. Los procedimientos de solvatación generalmente se conocen en la técnica.

15 **Utilidad**

La invención está basada en el descubrimiento de que ciertas pirrolotriazinas son inhibidores de proteínas cinasas. Más específicamente, las pirrolotriazinas tales como aquellas descritas en la presente invención inhiben la actividad de proteína tirosina cinasa de miembros de las familias de receptores TRK. Estos inhibidores serán útiles en el

20 tratamiento de enfermedades proliferativas que dependen de la señalización por uno o más de estos receptores. Dichas enfermedades incluyen tumores sólidos pancreático, de próstata, de pulmón, de cabeza y cuello, de mama, de colon, de ovario, así como otros tipos de tumor, incluyendo mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma y leucemia mielógena aguda.

Una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I de la invención, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, pueden usarse en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En particular, se espera que dicha composición farmacéutica inhiba el crecimiento y/o metástasis de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con TrkA, TrkB, TrkC, Flt-3 (cinasa-3 similar a Fms) y Tie-2, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes de TrkA, TrkB, TrkC, Flt-3, Tie-2 para su crecimiento y propagación, incluyendo por ejemplo, cánceres de tiroides, mama, colon, páncreas, o una diversidad de tipos de tumor incluyendo mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma y glioblastoma.

30 De esta manera, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en animales de sangre caliente, tales como un ser humano.

35 Gracias a su capacidad para inhibir las cinasas TrkA, TrkB, Trk C, Flt-3 y Tie-2, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer. Se ha demostrado que las cinasas receptoras TrkA, TrkB y TrkC expresadas y activadas en tumores incluyendo de tiroides, mama, colon, y receptores de Trk elevados y ligandos correspondientes se han informado también en una diversidad de tipos de tumor incluyendo mieloma múltiple, melanoma, carcinoma pancreático, neuroblastoma y glioblastoma. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de las cinasas TrkA, TrkB y TrkC tengan eficacia en el tratamiento de tumores que dependen de la señalización de uno cualquiera o ambos de los dos receptores. Se espera que estos compuestos tengan eficacia como un solo agente o en combinación (simultánea o secuencialmente) con otros agentes quimioterapéuticos tales como Taxol®, adriamicina, y cisplatino.

40 El tratamiento anti-proliferativo definido en el presente anteriormente en este documento puede aplicarse como una terapia única, o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos distintos. Dicho tratamiento puede conseguirse mediante la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también junto con agentes y tratamientos anti-cáncer y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Si se formula como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito más adelante y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmula I pueden usarse secuencialmente con agentes y tratamientos anti-cáncer y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación, cuando una formulación combinada es inapropiada.

50 El término agente "anti-cáncer" incluye cualquier agente conocido que sea útil para el tratamiento de cáncer incluyendo los siguientes: 17a-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato

de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, Zoladex; inhibidores de metaloproteinasa de matriz; inhibidores de VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF (Avastin®) y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, y CEP-7055; inhibidores de HER 1 y HER 2 incluyendo anticuerpos anti-HER2 (Herceptina); inhibidores de EGFR incluyendo gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000,11F8, andcetuximab; inhibidores de Eg5, tales como SB-715992, SB-743921, y MKI-833; inhibidores de pan Her, tales como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, y GW-572016; inhibidores de Src, por ejemplo Gleevec® y Sprycel® (dasatinib); Casodex® (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifeno; inhibidores de cinasa MEK-1, inhibidores de cinasa MAPK, inhibidores de cinasa PI3; inhibidores de PDGF, tales como imatinib; agentes anti-angiogénico y antivasculares que, interrumpiendo el flujo sanguíneo a los tumores sólidos, hacen a las células cancerosas inactivas privándolas de nutrición; castración, que hace a los carcinomas dependientes de andrógeno no proliferativos; inhibidores de tirosina cinasas no receptoras y receptoras; inhibidores de señalización de integrina; agentes de activación de tubulina tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metiltiometylpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-terc-butil-3'-N-terc-butiloxicarbonil-4-desacetil-3'-defenil-3'-N-desbenzoyl-4-O-metoxicarbonil-paclitaxel, C-4 metil carbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*, 12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17oxabiciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona(ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabiciclo[14,1,0]-heptadecano-5,9-diona, y derivados de los mismos; inhibidores de CDK, inhibidores antiproliferativos del ciclo celular, epidifilotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I, camptotecina, topotecan, SN-38; procarbazina; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos tales como antagonistas de purina (por ejemplo, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas de glutamina, por ejemplo DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de ribonucleótido reductasa; inhibidores de mTOR; y factores de crecimiento hematopoyético.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorrubicina, mitoxantrona, melfalan, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoinol, interferones, e interleucinas.

En el campo de la oncología médica, es una práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En la oncología médica el otro u otros componentes de dicho tratamiento, además del tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en el presente documento, pueden ser cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) agentes antiangiogénicos que funcionan por mecanismos diferentes de aquellos definidos anteriormente en el presente documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función integrina avp3, angiostatina, razoxano);
 (ii) agentes citoestáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno); progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano), antihormonas, antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de farnesiltransferasa, agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasa tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno urocinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocito, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa); y
 (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, purina y análogos de adenosina, citosina arabinósido); antibióticos antitumorales intercalantes (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida nitrosoureas, tiotepa; agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, tales como vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides tales como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) y agentes microtubulares más nuevos, tales como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida, y análogos de eleuterobina; inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan, irinotecan); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridolos); modificadores de la respuesta biológica e inhibidores de proteasoma, tales como Velcade® (bortezomib).

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I de la invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Se espera que dichos compuestos de la invención sean útiles en un amplio intervalo de patologías incluyendo cáncer, psoriasis, y artritis reumatoide.

Más específicamente, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo (aunque sin limitación) los siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de próstata, adreno-carcinoma pancreático ductal, de mama, de colon, de pulmón, de ovario, de páncreas, y de tiroides;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma, glioblastoma, y meduloblastoma; y
- otros tumores, incluyendo melanoma y mieloma múltiple.

10 Debido al papel clave de las cinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citoestáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier procedimiento de enfermedad que presente proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis por adenomatosis familiar, neuro-fibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas y enfermedad inflamatoria del intestino.

15 Los compuestos de fórmula I son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una alta frecuencia de actividad de tirosina cinasa, tales como tumores de próstata, de colon, de cerebro, de tiroides y pancreático. 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 mamífero. Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles 20 también en el tratamiento de otras enfermedades cancerosas (tal como leucemia mielógena aguda) que puede estar asociada con las rutas de transducción de señales que funcionan a través de cinasas tales como Flt-3 (cinasa-3 similar a Fme, incluyendo tipo silvestre o cualquier tipo mutante, tal como las cinasas Flt-3(ITD)), Tie-2, CDK2, VEGFR, FGFR y IGFR.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.

30 Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto humano, la dosificación diaria normalmente estará determinada por el médico que prescribe, variando generalmente la dosificación de acuerdo con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente.

35 Si están formulados como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmula I pueden administrarse también secuencialmente con agentes anti-cancerosos o citotóxicos conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de 40 fórmula I pueden administrarse antes o después de la administración de los agentes anti-cancerosos o citotóxicos conocidos.

Los compuestos pueden administrarse en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,05 a 200 mg/kg/día, preferentemente menos de 100 mg/kg/día, en una sola dosis o en 2 a 4 dosis divididas.

Ensayos biológicos

TrkA

45 La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de tirosina cinasa de TrkA puede medirse usando una enzima recombinante en un ensayo que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del sustrato exógeno, poliGluTyr (PGT, 4:1). El dominio cinasa del receptor de TrkA humano se expresa en células de insecto Sf9 como una proteína de fusión de histidina (His) usando un sistema de expresión de baculovirus. La proteína se purifica a partir de los lisados de estas células usando una columna de afinidad Ni-50 NTA. Después de que la enzima recombinante se purifique, se activa por incubación con ATP fría. El ensayo enzimático se realiza en una placa de 96 pocillos. Los compuestos de ensayo se disuelven en primer lugar en dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyen de forma seriada en una placa de 96 pocillos. Los compuestos diluidos de forma seriada se transfieren a la placa de ensayo de 96 pocillos de manera que la concentración final de

DMSO en el ensayo enzimático es del 1,64%. Todos los componentes del ensayo se diluyen en tampón de fosforilación (MOPS 20 mM, MgCl₂ 10mM, EDTA 1 mM, Brij-35 al 0,015%, 0,1 mg/ml de BSA, Beta-Mercaptoetanol al 0,0025%). La enzima recombinante se añade a la placa de ensayo que contenía el compuesto de ensayo y la reacción se inicia con una solución de sustrato que contenía una concentración final de 0,1 mg/ml de PGT, ATP 30 uM, y 0,008 mCi/ml de ³³P-gammaATP (3000 Ci/mmol). Después de 1 hora de incubación a 30 °C, la reacción se termina con TCA al 10% y se incuba a 4 °C durante 1 hora. La reacción se filtra en una placa de filtración Unifilter® OF/C™ que se había empapado previamente con Pirofosfato Na 0,1 M. Después se añade Microscint-20 a la placa de filtración secada y el PGT ³³P-fosforilado capturado se cuantifica en un contador de placa de microcentelleo (TopCount-NXT™). La inhibición de la actividad enzimática de cinasa por el compuesto de ensayo se detecta mediante una reducción en el centelleo, y la concentración de compuesto que se requiere para inhibir la señal en un 50% se presenta como el valor de Cl₅₀ para el compuesto de ensayo.

TrkB

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de tirosina cinasa de TrkB puede medirse usando una enzima recombinante en un ensayo que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del sustrato exógeno, poliGluTyr (PGT, 4:1). El dominio cinasa del receptor de TrkB humano (aminoácidos 526-838) se expresa en células de insecto como una proteína de fusión de histidina (His) y está disponible en el mercado en Invitrogen™. El ensayo enzimático se realiza en una placa de 96 pocillos. Los compuestos de ensayo se disuelven en primer lugar en dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyen de forma seriada en una placa de 96 pocillos. Los compuestos diluidos de forma seriada se transfieren a la placa de ensayo de 96 pocillos de manera que la concentración final de DMSO en el ensayo enzimático es del 1,64%. Todos los componentes del ensayo se diluyen en tampón de fosforilación (MOPS 20 mM, MgCl₂ 10mM, EDTA 1 mM, Brij-35 al 0,015%, 0,1 mg/ml de BSA, Beta-Mercaptoetanol al 0,0025%). La enzima recombinante se añade a la placa de ensayo que contenía compuesto de ensayo y la reacción se inicia con una solución de sustrato que contenía una concentración final de 0,1 mg/ml de PGT, ATP 30 uM, y 0,008 mCi/ml de ³³P-gammaATP (3000 Ci/mmol) (Perkin 25 Elmer™) Despues de una 1 hora incubación a 30 °C, la reacción se termina con TCA al 10% y se incuba a 4 °C durante 1 hora. La reacción se filtra en una placa de filtración Unifilter® GF/C™ que se había empapado previamente con Pirofosfato Na 0,1 M. Despues se añade Microscint-20 a la placa de filtración secada y el PGT ³³P-fosforilado capturado se cuantifica en un contador de placa de microcentelleo (Topcount.NXT™). La inhibición de la actividad enzimática de cinasa por el compuesto de ensayo se detecta mediante una reducción en el centelleo, y la concentración de compuesto que se requiere para inhibir la señal en un 50% se presenta como el valor de Cl₅₀ para el compuesto de ensayo.

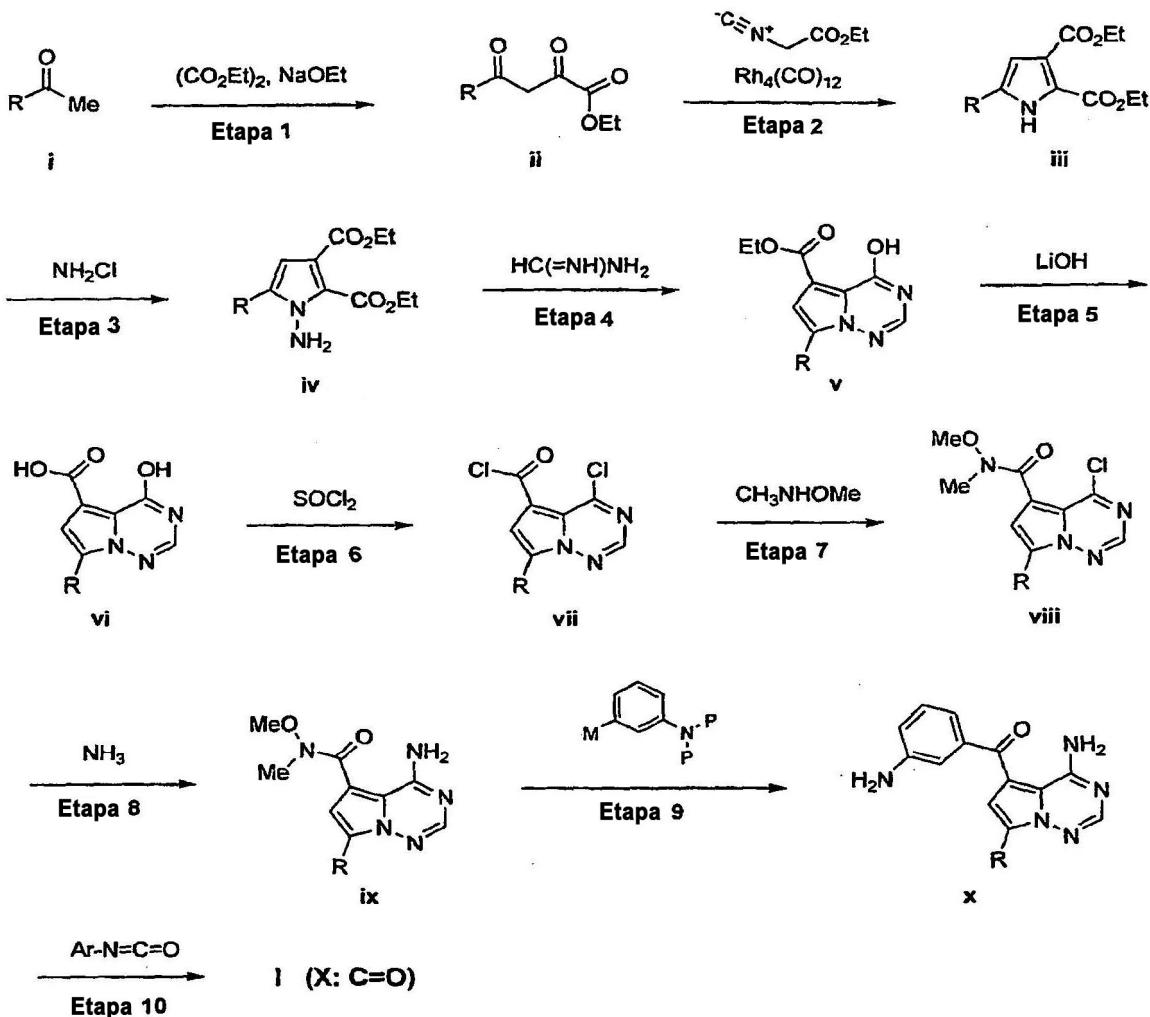
Los presentes compuestos inhiben TrkA y TrkB con valores de Cl₅₀ entre 0,001 y 10 μM. Los compuestos preferidos tienen valores de Cl₅₀ entre 0,001 - 2,5 μM. Los compuestos más preferidos tienen valores de Cl₅₀ entre 0,001 - 0,5 μM. Los compuestos más preferidos tienen valores de Cl₅₀ entre 0,001 - 0,1 μM. Los compuestos representativos se muestran en la siguiente tabla.

Ej. Nº	Cl ₅₀ de TrkA (μM)	Cl ₅₀ de TrkB (μM)	Ej. Nº	Cl ₅₀ de TrkA (μM)	Cl ₅₀ de TrkB (μM)
1	<0,001	0,001	46	<0,001	0,001
9	0,002	<0,001	61	0,021	0,008
33	0,002	0,001	63	0,009	0,015
37	0,017	0,036	67	0,003	0,001

Procedimientos de preparación

Ciertos compuestos de fórmula I pueden prepararse, generalmente, de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de un especialista en la técnica.

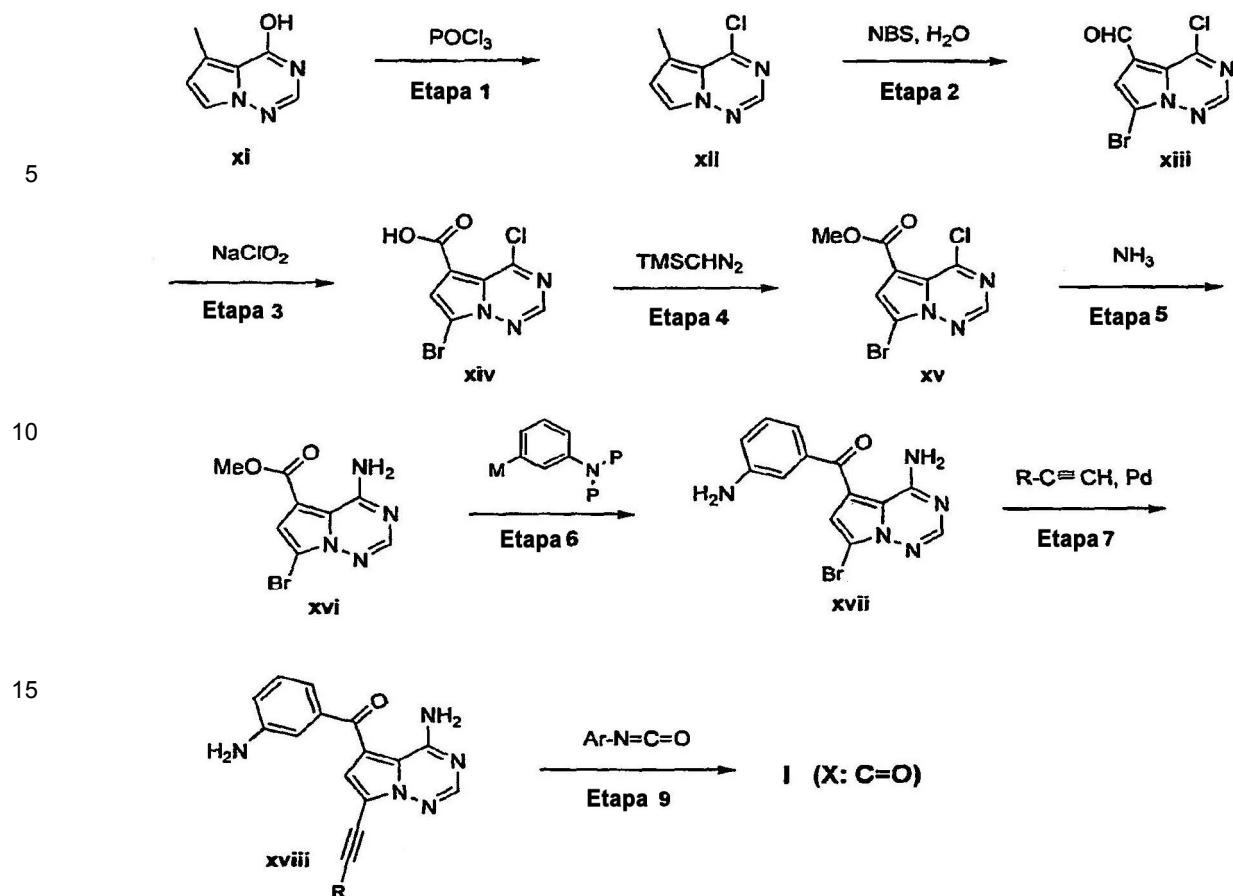
ESQUEMA 1



El Compuesto ii se preparó a partir de Compuesto i disponible en el mercado de acuerdo con el procedimiento bibliográfico conocido (**Etapa 1**, Ref.: US 2004/0220186A1). El tratamiento del Compuesto ii con isocianoacetato de etilo en presencia de una cantidad catalítica de complejo de rodio carbonilo, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$, produjo el Compuesto **iii** (**Etapa 2**, Ref.: Shun-ichi Murahashi et al., Org. Lett., 2001, 3 (3), 421 - 424). La conversión del Compuesto **iii** en el Compuesto **iv** se consiguió haciendo reaccionar el Compuesto **iii** con cloroamina en presencia de una base, tal como NaH (**Etapa 3**). La reacción del Compuesto **iv** con foramidina dio el Compuesto **v** (**Etapa 4**). El tratamiento del Compuesto **v** con base, tal como LiOH , o NaOH , seguido de un reactivo de cloración, tal como cloruro de tionilo, dio lugar al Compuesto **vii** (**Etapa 5 y 6**). El Compuesto **vii** se hizo reaccionar con N-metil-N-metoxiamina dando el Compuesto **viii** (**Etapa 7**) que, tras el tratamiento con amoniaco, dio el Compuesto **ix** (**Etapa 8**). La reacción del Compuesto **ix** con un anión de una anilina protegida, seguido de desprotección, proporcionó el Compuesto **x** (**Etapa 9**). Finalmente, la reacción del Compuesto **x** con un aril isocianato adecuadamente sustituido generó el Compuesto I (en la que $\text{X} = \text{C=O}$) (**Etapa 10, Esquema 1**).

Como alternativa, el Compuesto I puede prepararse de acuerdo con el Esquema 2. Los Compuestos xi y xii pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento conocido (**Etapa 1**, USSN 09/573829). La conversión del Compuesto xii en el Compuesto xiii puede conseguirse por tratamiento del Compuesto xii con NBS en presencia de un iniciador por radicales, tal como AIBN, o BzO₂, seguido de NaHCO₃ ac. o agua (**Etapa 2**). La oxidación del Compuesto xiii al Compuesto xiv puede conseguirse usando clorito sódico (**Etapa 3**). Las transformaciones del Compuesto xiv en el Compuesto xv pueden conseguirse por tratamiento de xiv con diazometatano (**Etapa 4**). La conversión del Compuesto xv en xvi se consigue por tratamiento con amoniaco (**Etapa 5**). La secuencia de la **Etapa 4** y la **Etapa 5** puede cambiarse para un rendimiento óptimo. La conversión del Compuesto xvi en xvii es similar a la **Etapa 9** en el Esquema 1. La conversión del Compuesto xvii en xviii puede conseguirse por acoplamiento con acetileno en presencia de un catalizador de paladio, o acoplando con ácido borónico sustituido en presencia de un catalizador de paladio (**Etapa 7**). Finalmente, el Compuesto xviii puede transformarse adicionalmente en el Compuesto I de acuerdo con secuencias similares ilustradas en el **Esquema 1**.

ESQUEMA 2



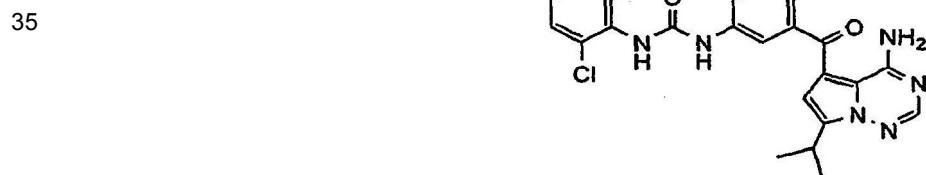
20 Además, otros compuestos de fórmula I pueden prepararse usando procedimientos generalmente conocidos por los especialistas en la técnica. En particular, los siguientes ejemplos proporcionan procedimientos adicionales para la preparación de los compuestos de esta invención.

Ejemplos

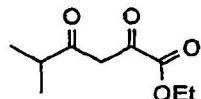
25 La invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferidas de la invención. Todas las temperaturas están en grados centígrados (°C) a menos que se indique otra cosa. "Tiempo Ret HPLC" es el tiempo de retención de HPLC que se obtuvo en las siguientes condiciones: tipo y longitud de columna, tiempo de gradiente [a menos que se indique otra cosa, todos los gradientes empezaron con un 100% de disolvente A (10% MeOH, 90% H₂O, TFA al 0,1%) y terminaron con un 100% de disolvente B (90% MeOH, 10% H₂O, TFA al 0,1%)], caudal (ml/min). La detección UV se realizó a 220 nm o a 254. Estos ejemplos son más ilustrativos que limitantes y debe entenderse que puede haber otras realizaciones que estén incluidas dentro del espíritu y alcance de la invención, como se define por las reivindicaciones adjuntas a la misma.

Ejemplo 1

1-{3-[(4-amino-7-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-diclorofenil)urea



1A. Preparación de 5-metil-2,4-dioxohexanoato de dietil etilo

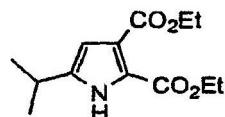


(1A)

5

Se disolvieron pequeños trozos de sodio (3,39 g, 148 mmol) en EtOH (100 ml) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente y se agitaron hasta que se disolvió todo el sodio metálico. Después de que la solución se enfriara a temperatura ambiente, una solución de dietiloxalato (20 ml, 147 mmol) en 3-metil-2-butanona (18,9 ml, 111 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOH (100 ml) y se calentó a 75 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en HCl 2 N enfriado con hielo (200 ml) y se extrajo con éter (200 ml), seguido de EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida dando **1A** (22,7 g, 83%) en forma de un aceite amarillo claro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 6,41 (2 H, s); 4,36 (2 H, c, J = 7,14 Hz); 2,67 (1 H, m); 1,37 (3 H, t, J = 7,14 Hz); 1,19 (6 H, d, J = 7,01 Hz).

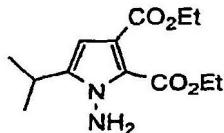
15 1B. Preparación de 5-isopropil-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de dietilo



(1B)

20 Una mezcla de isocianoacetato de etilo (18,5 g, 163,7 mmol), **1A** (22,1 g, 119 mmol) y Rh₄(CO)₁₂ (594 mg, 0,795 mmol) en tolueno (50 ml) se desgasificó y después se calentó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo aceitoso pardo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 2-20%) dando **1B** (15,8 g, 52%) en forma de un aceite amarillo claro. El compuesto **1B** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,875 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM M⁺+1 = 254⁺.

25 1C. Preparación de 1-amino-5-isopropil-1H-isopirrol-2,3-dicarboxilato de dietilo



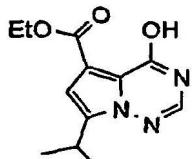
(1C)

30

35 A una mezcla de NH₄Cl (6,0 g, 109,9 mmol) en Et₂O (220 ml) a -10 °C se le añadió NH₄OH (28-30%, 9,4 ml), seguido de adición gota a gota de Clorox (144 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La fase de éter se separó y se secó sobre CaCl₂. La solución de cloramina éter filtrada se usó directamente en la siguiente reacción.

40 A una solución de **1B** (2,53 g, 10 mmol) en DMF seca (40 ml) se le añadió NaH (60%, 550 mg, 13,75 mmol) en una porción. Después de que disminuyera el desprendimiento de H₂, se añadió gota a gota NH₂Cl en éter (85 ml) a través de un embudo adicional. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con éter (x 3), las fases de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío dando **1C** (2,50 g, 93%) en forma de un aceite. El compuesto **1C** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,893 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM M⁺+1 = 269⁺.

1D. Preparación de 4-hidroxi-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato de etilo

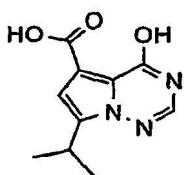


5

(1D)

Una mezcla de **1C** (13 g, 48,5 mmol) y acetato de formamidina (30 g, 0,288 mol) en etanol (150 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción caliente y se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó dando **1D** (10,5 g, 87%). El compuesto **1D** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,756 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 250^+$.

1E. Preparación de ácido 4-hidroxi-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxílico



15

(1E)

A una solución de **1D** (9,49 g, 38,1 mmol) en una mezcla de THF-MeOH-H₂O (50 ml:50 ml:25 ml) se le añadió LiOH-H₂O (4,8 g, 114,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta el volumen de aproximadamente 30 ml y se acidificó con HCl 2 N. El sólido se recogió por filtración, se secó al vacío dando **1E** (8,12 g, 96%). El compuesto **1E** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,13 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 222^+$.

1F. Preparación de 4-cloro-7-isopropil-N-metoxi-N-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida

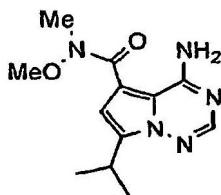
25



(1F)

30 A una mezcla de **1E** (8,12 g, 36,74 mmol) en cloruro de tionilo (60 ml) se le añadieron 5 gotas de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se evaporó azeotrópicamente dos veces con CH₂Cl₂ seco dando un sólido. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml), clorhidrato de N-metil-N-metoxiamina (3,58 g, 36,74 mmol) y Et₃N (15,4 ml, 110,2 mmol) se añadieron posteriormente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con ácido cítrico frío al 10%, NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO, hexano/EtOAc 5-100%) dando **1F** (7,5 g, 72%) en forma de un aceite. El compuesto **1F** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,375 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 283^+$.

1G. Preparación de 4-amino-7-isopropil-N-metoxi-N-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida



(1G)

Una solución de **1F** (5,2 g, 18,4 mmol), NH₄OH (60 ml) en dioxano (60 ml) se calentó a 55 °C en un recipiente de reacción cerrado herméticamente durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen menor y el sólido de color amarillo pálido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío dando **1G** (4,46 g, 92%). El compuesto **1G** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,185 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM M⁺+1 = 264⁺.

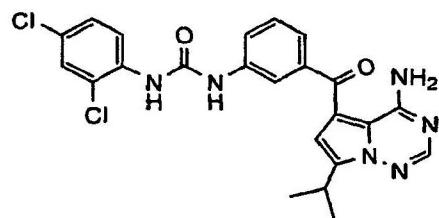
1H. Preparación de (4-amino-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-aminofenil)metanona



(1H)

A una solución de **1G** (1,05 g, 4 mmol) en THF (30 ml) se le añadió cloruro de 3-[bis(trimetilsilil)amino]fenilmagnesio (1,0 M en THF, 49 ml, 49 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. Se añadió agua para disolver el sólido y la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo sólido se trituró con hexano y el sólido blanco se recogió por filtración, se aclaró con hexano y se secó al vacío dando **1H** (1,16 g, 98%). El compuesto **1H** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 1,963 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM M⁺+1 = 296⁺.

1I. Preparación de 1-{3-[(4-amino-7-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-diclorofenil)urea



(1I)

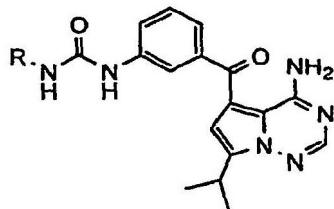
35 El compuesto **1H** (1,12 g, 3,80 mmol) se disolvió en MeOH (30 ml) que contenía TFA (10 gotas) y se agitó brevemente durante 5 min, se concentró y se secó a alto vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo seco (40 ml), añadiéndose isocianato de 2,6-diclorofenilo (714 mg, 3,80 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se concentró a sequedad. El sólido se trituró con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂-MeOH y se recogió por filtración, se aclaró con más MeOH, seguido de hexano y se secó a alto vacío dando **1I** (1,31 g, 72%) en forma de un sólido. El compuesto **1I** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 3,956 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM M⁺+1 = 483⁺.

Ejemplos 2 a 63

Los Ejemplos 2 a 63 se prepararon a partir del Compuesto **1H** y los isocianatos de arilo correspondientes utilizando

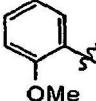
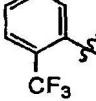
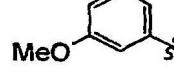
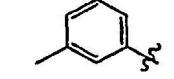
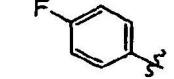
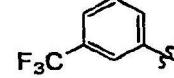
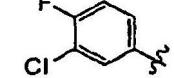
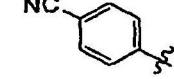
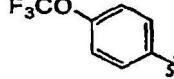
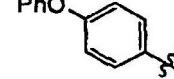
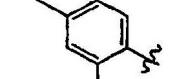
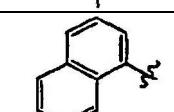
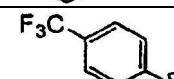
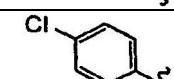
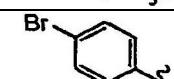
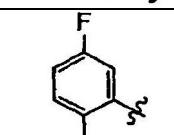
procedimientos análogos al del Compuesto **1I** descrito anteriormente. Los productos finales se purificaron por trituración, o recristalización, o HPLC preparativa (fase inversa C18, YMC ODS S5, 5 μ m, 20 x 100 mm, usando H₂O-MeOH-TFA al 0,1% como eluyentes).

5



Ej. N°	R	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo Ret HPLC (min)
2		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2-cloro-5-metilfenil)urea	463	3,800 ^a
3		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2-clorofenil)urea	449	3,623 ^a
4		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3,5-diclorofenil)urea	483	4,01 ^a
5		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-clorofenil)urea	449	3,64 ^a
6		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-difluorofenil)urea	451	3,52 ^a
7		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea	447	3,66 ^a
8		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,6-difluorofenil)urea	451	3,05 ^a
9		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-fenilurea	415	4,16 ^b
10		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-ciclo-hexilurea	421	3,58 ^b
11		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(4-metilfenil)urea	443	3,64 ^b
12		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2-fluorofenil)urea	433	3,65 ^c
13		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,6-diclorofenil)urea	483	3,72 ^c

(continuación)

Ej. N°	R	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo Ret HPLC (min)
14		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(2-metoxifenil)urea	445	3,46 ^c
15		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-[2-(trifluorometil)fenil]urea	483	3,74 ^c
16		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(2-metilfenil)urea	429	4,06 ^c
17		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(3-metoxifenil)urea	445	3,90 ^c
18		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(3-metilfenil)urea	429	3,63 ^c
19		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(4-fluorofenil)urea	433	3,76 ^c
20		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-[2-(trifluorometil)fenil]urea	483	3,95 ^b
21		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(3-cloro-4-fluorofenil)urea	467	3,91 ^b
22		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(4-cianofenil)urea	440	3,91 ^b
23		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea	499	3,63 ^b
24		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(4-fenoxifenil)urea	507	3,95 ^b
25		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(2,4-dimetilfenil)urea	443	3,99 ^b
26		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(1-naftil)urea	465	3,76 ^b
27		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea	483	3,79 ^b
28		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(4-clorofenil)urea	449	3,96 ^b
29		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(4-bromofenil)urea	493	3,87 ^b
30		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(5-fluoro-2-metilfenil)urea	447	3,92 ^b

(continuación)

Ej. N°	R	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo Ret HPLC (min)
31		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(3-metilbencil)urea	443	3,79 ^b
32		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-[4-(dimetilamino)fenil]urea	458	3,65 ^b
33		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-[4-(benciloxi)fenil]urea	521	2,85 ^b
34		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(4-tert-butilenil)urea	471	3,93 ^b
35		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-bifenil-4-ilurea	491	4,05 ^b
36		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-terc-butilurea	395	4,03 ^b
37		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(ciclohexilmetil)urea	435	3,49 ^b
38		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(2,3-diclorofenil)urea	483	4,11 ^b
39		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(4-metoxifenil)urea	445	3,53 ^b
40		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(4-metilfenil)urea	429	3,75 ^b
41		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-[(1S)-1-feniletil]urea	443	3,57 ^b
42		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-bencilurea	429	3,50 ^b
43		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo(2,1-f)[1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(2,5-difluorofenil)urea	451	3,95 ^b
44		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(3,5-dimetilfenil)urea	443	3,92 ^b
45		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(2-metoxi-5-metilfenil)urea	459	3,92 ^b
46		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(2-naftil)urea	465	3,93 ^b
47		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(2-feniletil)urea	443	3,61 ^b
48		1-[3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(3-fluoro-4-metilfenil)urea	447	3,87 ^b

(continuación)

Ej. N°	R	Nombre	[M+H]+	Tiempo Ret HPLC (min)
49		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-bifenil-2-urea	491	3,93 ^b
50		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-[(1R)-1-fenylethyl]urea	443	3,57 ^b
51		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3,4-difluorophenyl)urea	451	3,85 ^b
52		(2S)-2-[(3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil)carbamoil]amino-3-metilbutanoato de metilo	453	3,44 ^b
53		(2S)-2-[(3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil)carbamoil]amino-4-metilpentanoato de metilo	467	3,59 ^b
54		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2-cianofenil)urea	440	3,59 ^b
55		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-piridin-3-ilurea	416	2,73 ^b
56		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)urea	455	3,93 ^b
57		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(1,3-benzodioxol-5-il)urea	459	3,55 ^b
58		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3,5-difluorophenyl)urea	451	3,93 ^b
59		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(4-chlorobencil)urea	463	3,74 ^b
60		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(difenilmetil)urea	505	3,82 ^b
61		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-fenilpropil)urea	457	3,74 ^b
62		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-piridin-2-ilurea	416	2,82 ^a
63		1-{3-[(4-amino-7-isopropyl-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-piridin-4-ilurea	416	2,625 ^a

Condiciones de análisis para HPLC y CL-EM:

- ^a**Procedimiento A:** columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, 5 5 μ m;
^b**Procedimiento B:** columna Phenomenex Luna C 18 (2), 4,6 x 50 mm, 5 5 μ m;
^c**Procedimiento C:** columna Waters SunFire C18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m.

5 **Ejemplo 64 (no según la invención)**

3-(4-Amino-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil) fenilcarbamato de p-tolilo

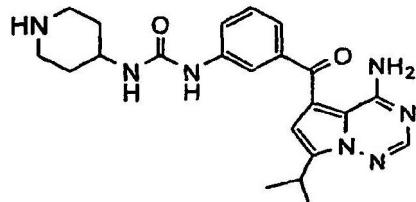


10

El Ejemplo 64 se preparó a partir del Compuesto 1H y cloroformiato de 4-metilfenilo en presencia de trietil amina utilizando un procedimiento análogo al del Compuesto 1I descrito anteriormente. Los productos finales se purificaron por HPLC preparativa (fase inversa C18, YMC ODS S5, 5 μ m, 20 x 100 mm, usando H₂O-MeOH-TFA al 0,1% como eluyentes). El Compuesto 64 tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 3,571 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM M⁺+1 = 430⁺.

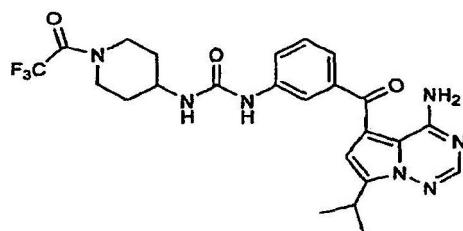
15 **Ejemplo 65**

1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-piperidin-4-ilurea



20

65A Preparación de 65A



25

65A

30 El compuesto 65A se preparó a partir del Compuesto 1H (30 mg, 0,0733 mmol) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-isocianato-piperidin-1-il)etanona (16,3 mg, 0,0733 mmol) utilizando un procedimiento análogo al del Compuesto 1I descrito anteriormente. El compuesto se purificó por HPLC preparativa y tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 3,160 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM M⁺+1 = 518⁺.

35



40

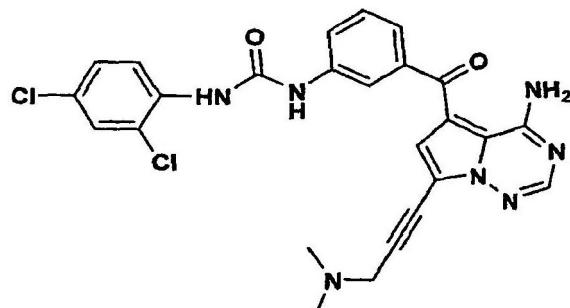
A una solución de 65A en MeOH (1 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,2 ml). La mezcla se agitó a t a durante 30 min. La purificación por HPLC preparativa dio la sal TFA de 65B (8,2 mg, 27% para dos etapas) en forma de un sólido. Tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,420 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm,

metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^{+}+1 = 422^{+}$.

Ejemplo 66

1-(3-(4-amino-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)fenil)-3-(2,4-diclorofenil) urea

5



10

66A. Preparación de 7-bromo-4-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbaldehído



15

A una solución de 4-cloro-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (168 mg, 1 mmol) en CCl_4 (5 ml) se le añadió NBS (0,82 g, 5 mmol) y AIBN (18 mg, 0,1 mmol). La mezcla se desgasificó, y después se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante 5 h. Se enfrió a TA. Se añadieron EtOAc y $NaHCO_3$ ac. y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice ISCO (EtOAc-hexano 0-30%) dando **66A** (85 mg, 33%) en forma de un sólido. El Compuesto **66A** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,003 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^{+}+1 = 256^{+}$.

20

66B. Preparación de ácido 7-bromo-4-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxílico

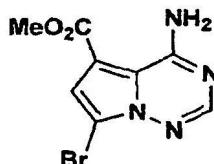


25

Una mezcla de **66A** (69 mg, 0,226 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió a una solución de $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (125 mg, 0,904 mmol) en agua (1 ml) y H_2NSO_3H (33 mg, 0,339 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, y una solución de $NaClO_2$ en agua (1 ml) se añadió gota a gota. Después, la reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 h, se añadió $Na_2S_2O_3$ (34 mg, 0,271 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH 3, se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se secaron dando **66B** (60 mg, 96%) en forma de un sólido. El compuesto **66B** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,022 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^{+}+1 = 276^{+}$.

35

66C. Preparación de 7-bromo-4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato de metilo

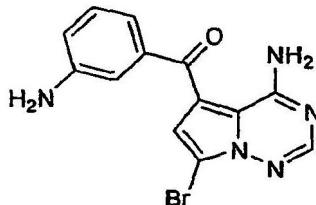


40

A una solución de **66B** (576 mg, 2,08 mmol) en $DCM/MeOH$ (8 ml/8 ml) se le añadió una solución de $TMSCHN_2$ 2 M en hexano (6,24 mmol, 3,12 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, después se concentró. El sólido resultante se disolvió en DCM (5 ml), y se añadió una solución 2 N de $NH_3/MeOH$. La mezcla se agitó durante 15 min, después se concentró. El sólido se trituró con una pequeña cantidad de DCM, se filtró y se secó dando **66C** (372 mg, 66%) en forma de un sólido. El compuesto **66C** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,262 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4

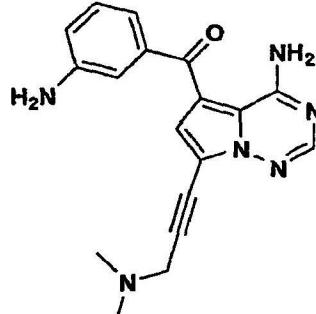
ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 271^+$.

66D. Preparación de (4-amino-7-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-aminofenil)metanona



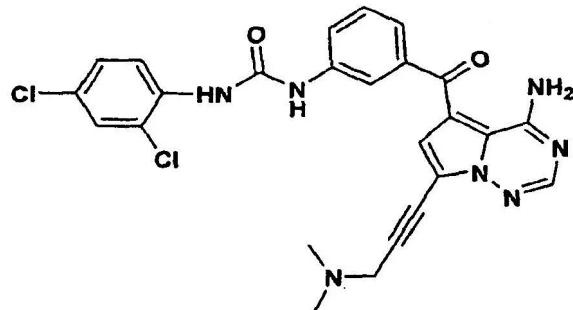
A una mezcla de **66C** (350 mg, 1,29 mmol) y clorhidrato de N-metil N-metoxiamina (189 mg, 1,935 mmol) en THF (10 ml) a -10 °C se le añadió cloruro de 3-[bis(trimetil-silil)amino]fenilmagnesio (1,0 M en THF, 21 ml, 21 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después a TA durante una noche. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. Se añadió agua para disolver el sólido y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexano y el sólido se recogió por filtración, se aclaró con hexano y se secó al vacío dando **66D** (92,8 mg, 22%). El compuesto **66D** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 1,663 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 332^+$.

66E. Preparación de (4-amino-7-(3-(dimetilamino)prop-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-aminofenil)metanona



Una mezcla de **66D** (10 mg, 0,03 mmol), propargilamina (3,3 mg, 0,06 mmol), pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (3 mg, 0,004 mmol), Cul (2 mg, 0,01 mmol) y Et₃N (0,1 ml) en THF (0,6 m) se desgasificó burbujeando en N₂, después se calentó a 70 °C en un vial durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y el residuo se purificó por HPLC preparativa (fase inversa C18, YMC ODS S5, 5 μm, 20 x 100 mm, usando H₂O-MeOH-TFA al 0,1% como eluyentes) dando **66E** como la sal TFA, que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. El compuesto **66E** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 1,135 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 335^+$.

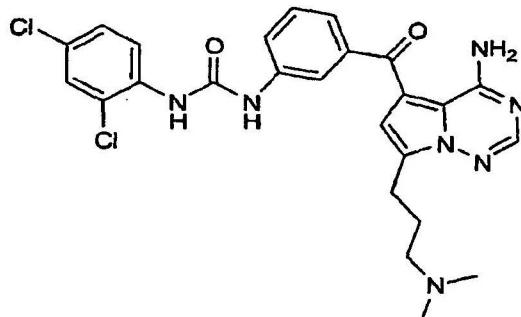
30 **66F. Preparación de 1-(3-(4-amino-7-(3-(dimetilamino)prop-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)fenil)-3-(2,4-diclorofenil)urea**



A una solución de la sal TFA de **66E** en CH₃CN (1 ml) se le añadió isocianato de diclorofenilo (3,1 mg, 0,0164 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La HPLC preparativa (fase inversa C18, YMC ODS S5, 5 μm, 20 x 100 mm, usando H₂O-MeOH-TFA al 0,1% como eluyentes) dio el compuesto del título 66 (3,4 mg, 18% para dos etapas a partir de **66D**) como la sal TFA. El compuesto **66F** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 3,026 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 522^+$.

Ejemplo 67

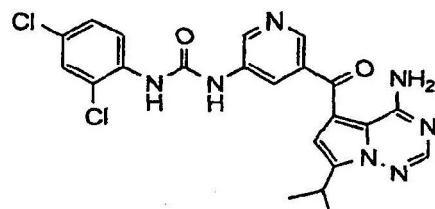
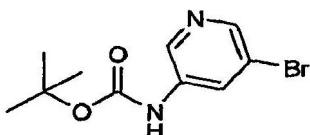
1-[3-({4-amino-7-[3-(dimetilamino)propil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil)fenil]-3-(2,4-diclorofenil)urea



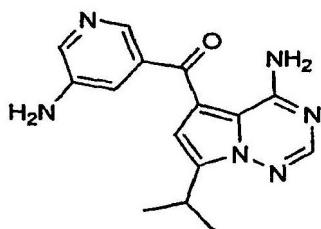
10 Una suspensión del Compuesto **66** (11 mg, 0,02 mmol) y Pd al 10%/C (5 mg) en EtOAc (4 ml) se purgó con nitrógeno (2 x) y se agitó en una atmósfera de H₂ durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron hasta un sólido (1,7 mg) como una sal TFA. El Compuesto **67** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,853 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM N⁺+1 = 526⁺.

Ejemplo 68

1-(5-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil}-3-piridinil)-3-(2,4-diclorofenil)urea

**68A. Preparación de 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo**

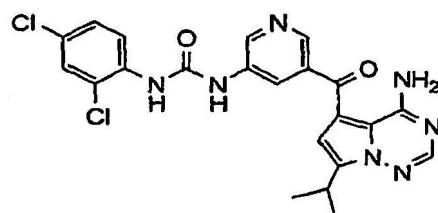
Una solución de ácido 5-bromo nicotínico (10,0 g, 49,5 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se trató con difenilfosforil azida (12,8 ml, 59 mmol) y trietilamina (8 ml, 59 mmol) a temperatura ambiente. La solución se dejó en agitación durante 30 minutos. Se añadió alcohol t-butílico (23 ml) y la reacción se calentó a 75 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml), seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y HCl 1 N (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) se filtró y se concentró. El bromuro bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ MeOH del 0% al 25%/CH₂Cl₂) dando el compuesto del título en forma de un sólido (4,0 g, 30%). RMN de ¹H (400 Mz, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H, J = 2,27 Hz), 8,28 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 8,16 (s, 1 H), 1,47 (s, 9 H). t_R HPLC = 3,65 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). = 273,17.

68B. Preparación de (4-amino-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(5-aminopiridin-3-il)metanona

Una solución de **68A** (250 mg, 0,92 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Una solución de MgBu₂ (1,0 M en heptano, 0,92 ml, 0,92 mmol) se añadió lentamente manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante una hora y después se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de n-BuLi (1,6 M en hexano, 0,58 ml, 0,92 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. La reacción se calentó a 5 0 °C y se agitó durante 30 minutos antes de añadir una solución de 1G (121 mg, 0,46 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con solución acuosa saturada de NaCl (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) después de filtraron y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se trató con TFA (2 ml). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y después se concentró. La amina bruta se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (YMC ODS-A 30 x 250 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 30 min, controlado a 220 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron dando el compuesto del título en forma de un polvo (67 mg, 40%). *t*_R HPLC = 2,08 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). = 297,28.

10 15 **68C.** Preparación de 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(2,4-diclorofenil)urea

20

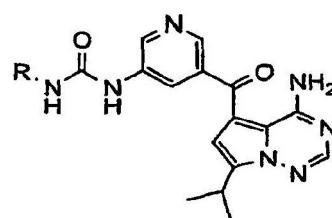


Una solución de **68B** (197 mg, 0,49 mmol) en piridina (10 ml) se trató con 2,4-dicloroisocianato (93 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 horas, y después se concentró a sequedad. El residuo se suspendió en MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío dando el compuesto del título (220 mg, 93%). *t*_R HPLC = 3,756 min (Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). = 484,12.

Ejemplos 69 A 82

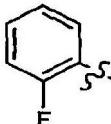
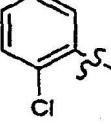
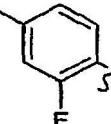
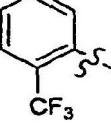
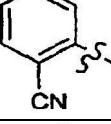
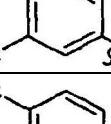
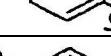
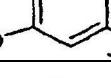
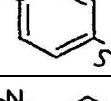
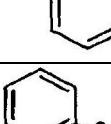
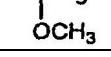
Los Ejemplos **69** a **82** se prepararon a partir del Compuesto **68B** y los isocianatos de arilo correspondientes utilizando un procedimiento análogo al del Compuesto **68** descrito anteriormente. Los productos finales se purificaron por trituración, o recristalización, o HPLC preparativa (fase inversa C18, YMC ODS S5, 5 μm, 20 x 100 mm, usando H₂O-MeOH-TFA al 0,1% como eluyentes).

35



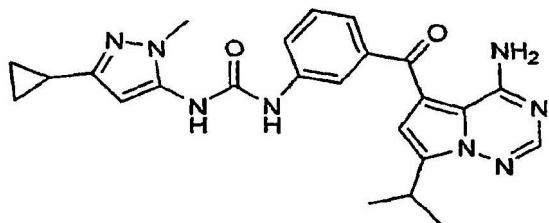
Ej. N°	R	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo Ret HPLC (min)
69		1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(3-piridinil)urea		
70		1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(4-cloro-2-metilfenil)urea	464	3,44 ^a
71		1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(4-clorofenil)urea	450	3,36 ^a

(continuación)

Ej. N°	R	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo Ret HPLC (min)
72		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(2-fluorofenil)urea	434	3,16 ^a
73		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(2-chlorofenil)urea	450	3,37 ^a
74		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(2,4-difluorofenil)urea	452	3,16 ^a
75		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)urea	484	3,19 ^a
76		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(2-cianofenil)urea	441	2,93 ^a
77		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(3-cianofenil)urea	441	3,04 ^a
78		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(4-cianofenil)urea	441	3,06 ^a
79		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)urea	460	2,96 ^a
80		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(4-fluorofenil)urea	434	3,08 ^a
81		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(3-(dimethylamino)fenil)urea	459	2,28 ^a
82		1-(5-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)-3-(3-(2-methoxy)fenil)urea	446	3,19 ^a

Condiciones de análisis para HPLC y CL-EM:

^aProcedimiento A: columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, 5 µm;**Ejemplo 83****1-(3-[(4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil)fenil)-3-(3-ciclopropil-1-metil-H-pirazol-5-il)urea**

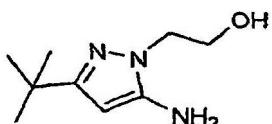


5

Una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (21 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se trató con una solución de 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (16 g, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), gota a gota durante 15 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se añadió **1H** (35 mg, 0,12 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 18 horas y después se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa ((YMC ODS-A20 x 100 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 30 min, controlado a 220 nm) y las fracciones que contenía el producto deseado se liofilizaron a sequedad (15 mg, 28%). t_R HPLC= 3,96 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 459,24

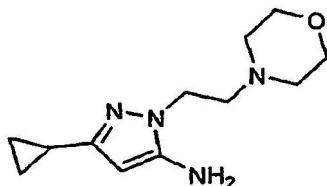
Preparación de Amino-pirazoles

15 A. Preparación de 2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)etanol



20 Una solución de 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (125 mg, 1,0 mmol) y 2-hidroxietil hidrazina (75 mg, 1,0 mmol) en EtOH se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH del 0% al 10% que contenía NH_4OH al 1%/ CH_2Cl_2) dando el amino-pirazol deseado.

B. Preparación de 3-ciclopropil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-amina



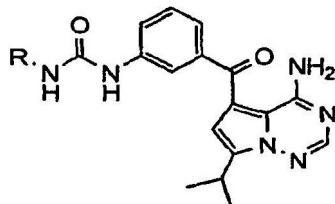
25

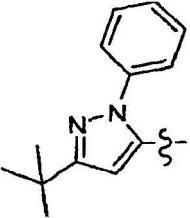
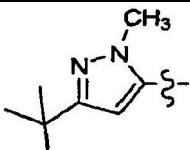
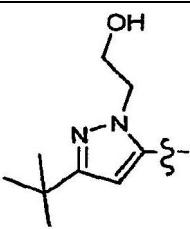
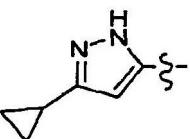
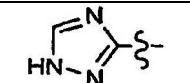
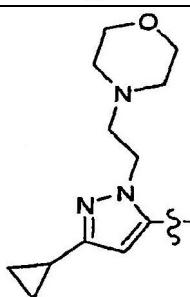
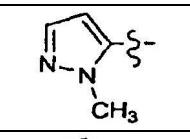
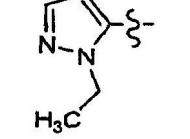
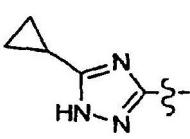
30 Una mezcla de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (250 mg, 2,0 mmol), sal HCl de 4-(2-cloroethyl)morfolina (372 mg, 2,0 mmol) y carbonato potásico (829 mg, 6,0 mmol) en DMF seca (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de diluirla con acetato de etilo (50 ml), la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se enjuagó con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se purificaron por ISCO (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 100:0:0 a 90:10:1) sobre gel de sílice dando el amino-pirazol deseado.

Ejemplos 84 a 92

35 Los Ejemplos 84 a 92 se prepararon a partir del Compuesto **1H** y los amino-pirazoles correspondientes utilizando un procedimiento análogo al del Compuesto 83 descrito anteriormente. Los productos finales se purificaron por trituración, o recristalización, o HPLC preparativa (fase inversa C18, YMC ODS S5, 5 μm , 20 x 100 mm, usando H_2O -MeOH-TFA al 0,1% como eluyentes).

40



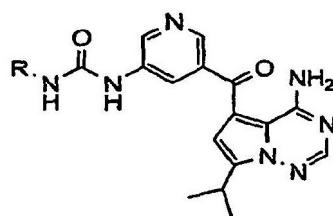
Ej. N°	R	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo Ret HPLC (min)
84		1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]urea	537	3,685 ^a
85		1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]urea	475	3,30 ^a
86		1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-yl]urea	505	3,27 ^a
87		1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)urea	445	3,44
88		1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)urea	406	
89		1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-[3-ciclopropil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-5-il]urea	558	2,89 ^a
90		1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)urea	419	
91		1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-(1-ethyl-1H-pirazol-5-il)urea	433	
92		1-(3-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-(5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)urea	446	
Condiciones de análisis para HPLC y CL-EM:				
^a Procedimiento A: columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, 5 µm;				

Ejemplos 93 a 94

Los Ejemplos 93 y 94 se prepararon a partir del Compuesto **68B** y los amino-pirazoles correspondientes utilizando un procedimiento análogo al del Compuesto **83** descrito anteriormente. Los productos finales se purificaron por trituración, o recristalización, o HPLC preparativa (fase inversa C18, YMC ODS S5, 5 μ m, 20 x 100 mm, usando H₂O-MeOH-TFA al 0,1% como eluyentes).

5

10



Ej. N°	R	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo Ret HPLC (min)
93		1-(5-{{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-[1-metil-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-il]urea	462	2,92 ^a
94		1-(5-{{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea	460	2,80 ^a

Condiciones de análisis para HPLC y CL-EM:

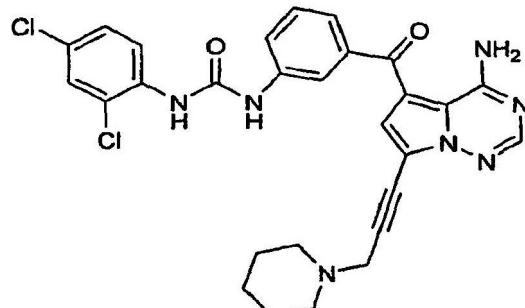
^aProcedimiento A: columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, 5 μ m;

Ejemplo 95

1-[3-({4-amino-7-[3-(1-piperidinil)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil)fenil]-3-(2,4-diclorofenil)urea

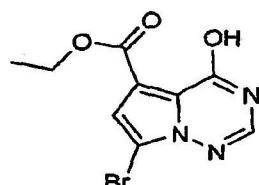
15

20



95A. Preparación de 7-bromo-4-hidroxipirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato de etilo

25



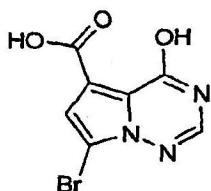
30

Una suspensión de 4-hidroxipirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato de etilo (1,08 g, 5,23 mmol) y N-bromo-succinimida (0,90 g, 5,49 mmol) en CH₂Cl₂ se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante cinco horas y después se concentró a sequedad. El residuo se trató con EtOAc (10 ml) y, de nuevo, se concentró a sequedad. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con

EtOAc dando el compuesto del título (1,3 g, 87%). El Compuesto 95A tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,203 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 286^+$.

95B. Preparación de ácido 7-bromo-4-hidroxipirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxílico

- 5
- Una solución de **95A** (1,1 g, 3,85 mmol) en THF, (10 ml) y MeOH (10 ml) se trató con una solución de LiOH hidrato (0,5 g, 11,6 mmol) en agua (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y después se calentó a 50 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró para retirar el THF y el MeOH y el residuo se diluyó con agua. La mezcla de reacción se hizo ácida con HCl 2 N y el sólido blanco precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío (1,02 g, 100%). El Compuesto **95B** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 1,408 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 258^+$.
- 10
- 15



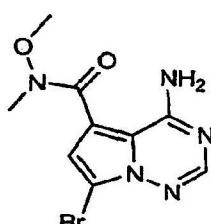
95C. Preparación de 7-bromo-4-cloro-N-metoxi-N-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida

- 20
- Una suspensión de **95B** (1,0 g, 3,88 mmol) en SOCl_2 (20 ml) se trató con DMF (5 gotas) y se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se disolvió en CH_2Cl_2 y se concentró a sequedad. El sólido resultante se secó a alto vacío durante 24 horas, y después se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml). La mezcla se trató con clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina (340 mg, 3,49 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietil-amina (1,61 ml, 11,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con ácido cítrico al 10% frío, seguido de NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El cloruro bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc del 0% al 100%/Hexanos) dando el compuesto del título en forma de un sólido (0,99 g, 83%). t_R HPLC = 1,707 min (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm). $[\text{M} + \text{H}^+] = 319$.
- 25
- 30

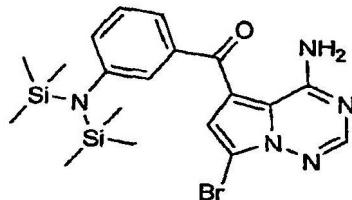


95D. Preparación de 4-amino-7-bromo-N-metoxi-N-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida

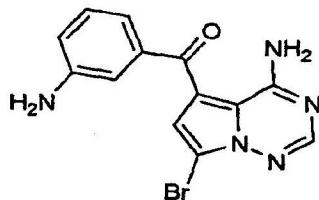
- 35
- Una solución de **95C** (0,97 g, 3,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con NH_4OH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo sólido se trató con agua y se filtró. El sólido resultante se secó al vacío dando el compuesto del título (0,83 g, 93%). El Compuesto **95D** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 1,725 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $N^+ + 1 = 300^+$.
- 40



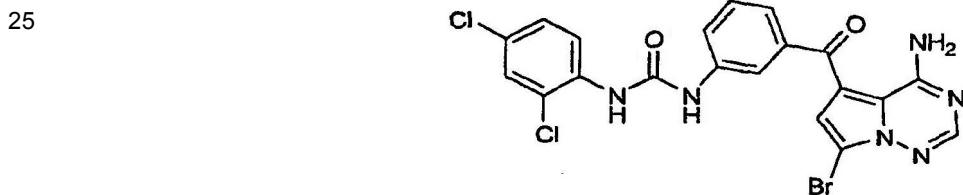
95E. Preparación de (4-amino-7-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-[bis(trimetilsilil)-amino]fenil)metanona



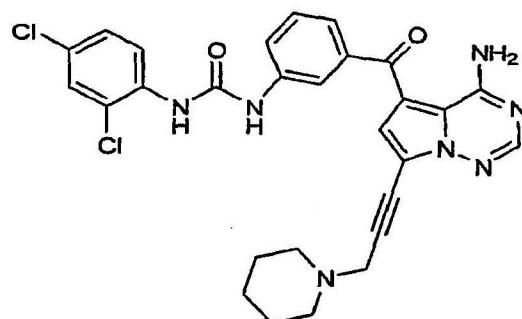
Una solución de **95D** (250 mg, 0,67 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió a cloruro de 3-[bis(trimetilsilil)amino]fenil-magnesio (1,0 M en THF, 6,7 ml, 6,7 mmol) mediante un embudo de adición durante 20 minutos. La solución se agitó durante una hora a 0 °C y se añadió más cloruro de 3-[bis(trimetilsilil)amino]fenilmagnesio (1,0 M en THF, 1,2 ml). Despues de una hora, la reacción se interrumpió con 10 NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) se filtraron y la mitad del disolvente se retiró a presión reducida. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se diluyó con hexanos (20 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexanos dando el compuesto deseado (200 mg, 64%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,12 (m, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 0,004 (s, 18 H).

15 **95F. Preparación de (4-amino-7-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-aminofenil)metanona**

20 Una solución de **95E** (640 mg, 1,35 mmol) en CH₃OH (30 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La solución resultante se concentró y se secó al vacío dando **95F** (445 mg, 100%). t_R HPLC = 1,95 min (YMC S5 Combiscreen 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). [M+H⁺] = 332,14.

95G. Preparación de 1-[3-(4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil-3-(2,4-diclorofenil)urea

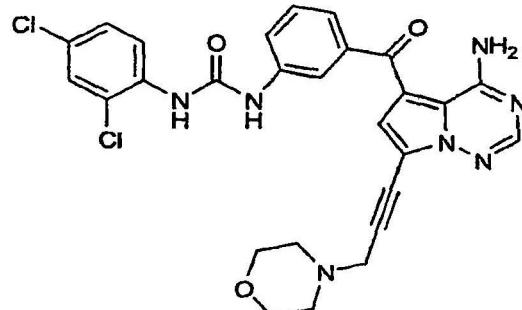
30 Una solución de **95E** (100 mg, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en tolueno y se concentró de nuevo. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se trató con 2,4-dicloroisocianato (39 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y después se filtró. El producto sólido se lavó con acetonitrilo frío y se secó al vacío dando **95G** (85 mg, 79%). El Compuesto 95G tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 3,878 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM M⁺+1 = 518,8⁺.

95H. Preparación de 1-[3-(4-amino-7-[3-(1-piperidinil)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil-3-(2,4-diclorofenil)urea

Una solución de piperidina (2 ml) y bromuro de propargilo (80% en peso en tolueno, 0,02 ml, 0,19 mmol) se purgó con argón durante 10 minutos. La solución se trató con **95G** (20 mg, 0,04 mmol), Cul (1 mg, 0,008 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una hora y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH del 0% al 10%/CH₂Cl₂) dando el compuesto deseado (13 mg, 62%). t_R HPLC = 3,17 min (Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). [M+H⁺] = 562,27,

5 **Ejemplo 96**

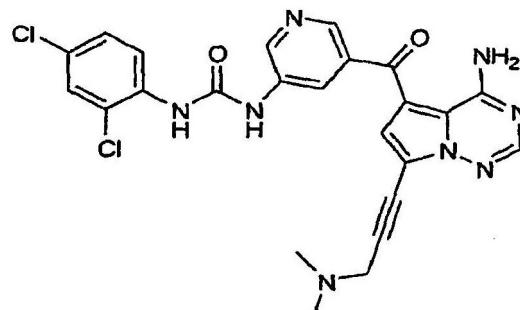
10 **1-[3-({4-amino-7-[3-(4-morfolinil)-1-propin-1-il]pirrolo [1,2,4]triazin-5-il}carbonil)fenil]-3-(2,4-diclorofenil)urea**



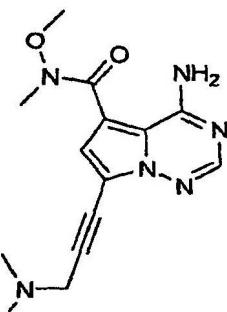
15 El Ejemplo 96 se preparó de manera análoga al Ejemplo 95 usando morfolina en lugar de piperidina. t_R HPLC = 3,07 min (Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). [M+H⁺] = 564,22.

20 **Ejemplo 97**

25 **1-[5-({4-amino-7-[3-(dimetilamino)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil)-3-piridinil]-3-(2,4-diclorofenil)urea**



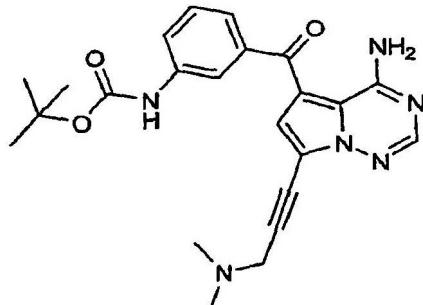
97A. Preparación de 4-amino-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N-metoxi-N-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida



30 35 Una solución de trietilamina (6 ml) y DMF (3 ml) se purgó con argón durante 30 minutos y se trató con **95D** (300 mg, 1,0 mmol). Se añadieron N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,5 ml, 5,0 mmol), Cul (38 mg, 0,2 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (70 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante tres horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH del 0% al 10%/CH₂Cl₂) dando **97A** en forma de un sólido (335 mg, 100%). t_R HPLC = 1,08 min (YMC S5

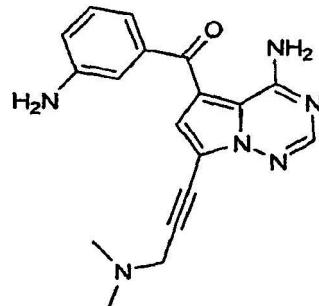
40 CombiScreen ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm).

97B. Preparación de 3-(4-amino-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)fenilcarbamato de terc-butilo



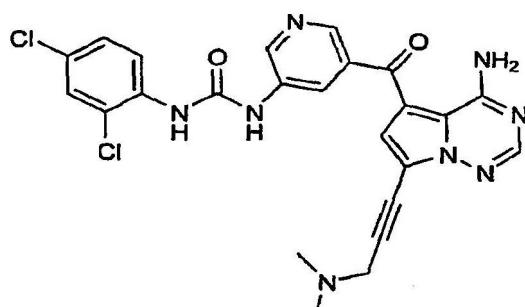
Una solución de **97A** (900 mg, 3,3 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a -15 °C y se añadió Bu_2Mg (1,0 M en hexanos, 1,65 ml, 1,65 mmol) gota a gota durante 20 minutos. La solución resultante se agitó a -15 °C durante una hora y después se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de $nBuLi$ (1,6 M en heptano, 2,0 ml, 3,3 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 0 °C durante treinta minutos. A esta suspensión se le añadió **97B** (335 mg, 1,1 mmol) en una porción y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió después en $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH del 0% al 10%/CH₂Cl₂) dando el compuesto del título (105 mg, 22%). t_R HPLC = 2,43 min (Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). $[M+H]^+$ = 436,3.

97C. Preparación de (4-amino-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-aminofenil)metanona



Una solución de **97B** (105 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y después se concentró hasta una película y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

97D. Preparación de 1-[5-(4-amino-7-[3-(dimetilamino)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]-3-piridinil]-3-(2,4-diclorofenil)urea

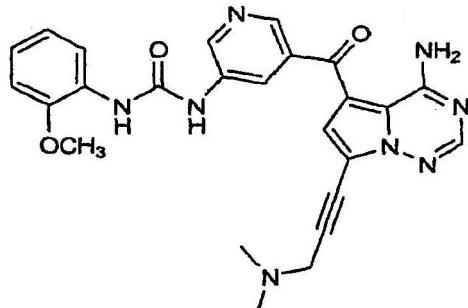


Una solución de **97C** (0,12 mmol) en piridina (3 ml) se trató con 2,4-dicloroisocianato (25 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró después a sequedad y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (YMC ODS-A 20 x 100 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 20 min, controlado a 220 nm) dando el compuesto deseado (33 mg). t_R HPLC = 2,91 (YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm) $[M+H]^+$ = 523,14.

Ejemplo 98

1-[5-({4-amino-7-[3-(dimetilamino)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil)-3-piridinil]-3-[2-(metiloxi)fenil]urea

5

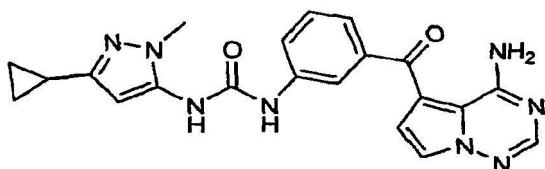


10 El Ejemplo **98** se preparó a partir de **97C** y 2-metoxiisocianato de manera análoga al Ejemplo **97**. t_R HPLC = 2,43 (YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm) $[M+H^+] = 485,24$.

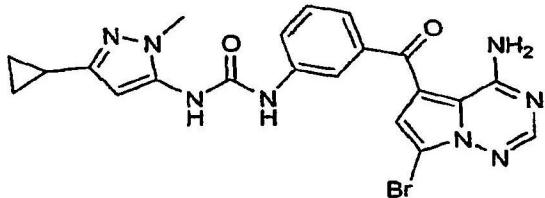
Ejemplo 99

1-{3-[(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il) urea

15



20 99A. Preparación de 1-{3-[(4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea

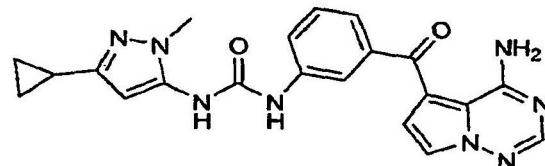


25 Una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (27 mg, 0,17 mmol) y 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (21 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se trató después con **95F** (50 mg, 0,15 mmol) en una porción y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc y agua y se filtró. El sólido se recogió por filtración dando el compuesto del título (7,7 mg).

30 El Compuesto **99A** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,986 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^++1 = 495^+$. La capa de EtOAc se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa.

99B. Preparación de 1-{3-[(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea

35



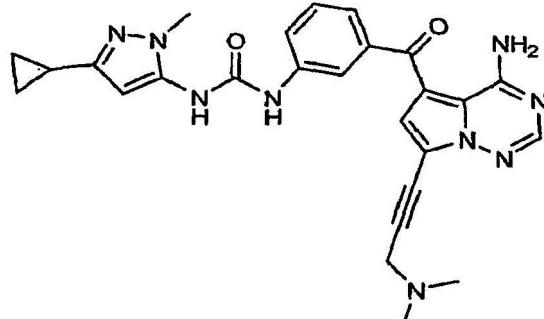
40 El compuesto **99A** bruto anterior se disolvió en EtOAc (20 ml) y MeOH (20 ml) y se trató con Pd al 10%/C. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4,5 horas y después se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró y el sólido resultante se recogió por filtración, se aclaró con EtOAc y se secó dando el producto deseado (23 mg). El Compuesto **99B** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,433 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía

TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^{+}+1 = 417^{+}$.

Ejemplo 100

1-[3-({4-amino-7-[3-(dimetilamino)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil)fenil]-3-(3-ciclo-propil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea

5



10

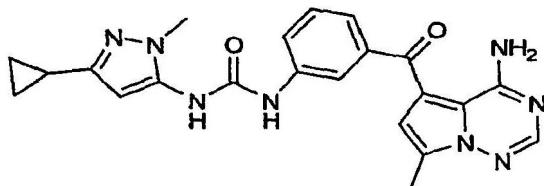
El Ejemplo 100 se preparó a partir de 97C (23 mg, 0,07 mmol) y 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (13 mg, 0,097 mmol) de manera análoga al Ejemplo 99. La solución se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH del 0% al 10%/CH₂Cl₂) dando el compuesto deseado (9,3 mg). El Compuesto 100 tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,220 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^{+}+1 = 498^{+}$.

15

Ejemplo 101

1-[3-[(4-amino-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea

20



101A. Preparación de (4-amino-7-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-aminofenil)metanona

25

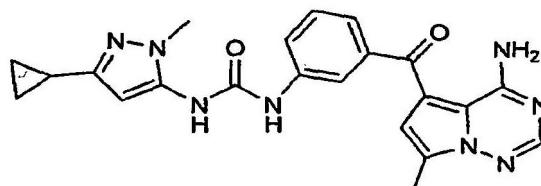


Una solución de 95F (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con tetrametilestaño (81 mg, 0,45 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante dos horas. Se añadió más PdCh(PPh₃)₂ (10 mg, 0,015 mmol) y la reacción se calentó durante 18 horas a 110 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtOAc. El material sólido se retiró por filtración y el filtrado se lavó con LiCl acuoso al 10%. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 20 ml/min, controlando a 220 nm) dando el compuesto deseado como sal TFA (6 mg). El Compuesto 101A tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 1,293 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^{+}+1 = 268^{+}$.

30

101B. Preparación de 1-[3-[(4-amino-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil]-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea

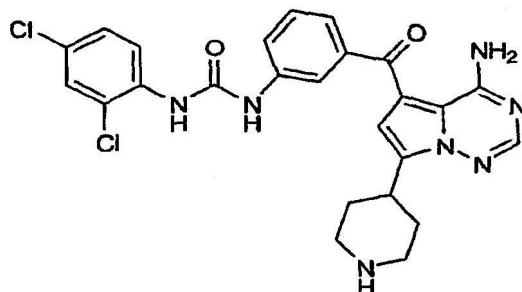
35



Una solución de 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (12 mg, 0,09 mmol) y 1,1'-carbonilimidazol (14 mg, 0,09 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se añadió a una solución de **101A** (6,0 mg, 0,016 mmol) y trietilamina (2 gotas) en CH_2Cl_2 (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante dos horas y después se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 20 ml/min, controlando a 220 nm) dando el compuesto del título (5,6 mg). El Compuesto **101B** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,600 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un $\text{CL/EM M}^+ + 1 = 431^+$.

10 **Ejemplo 102**

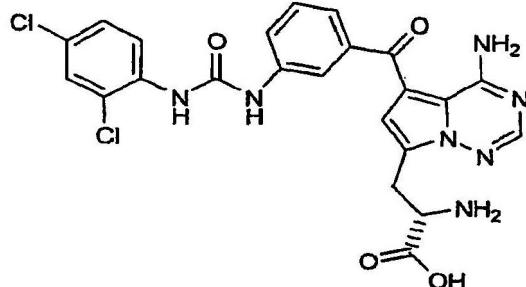
1-(3-{{[4-amino-7-(4-piperidinil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-(2,4-diclorofenil)urea



15 Una mezcla de polvo de Zn (42 mg) en dimetilacetamida (0,5 ml) se trató con una mezcla de clorotrimetilsilano/1,2-dibromoetano (7/5 v/v, 0,020 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 4-yodopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (165 mg, 0,53 mmol) en dimetilacetamida (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Esta solución se añadió a una mezcla de **95G** (22 mg), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (3 mg), CuI (6 mg) en dimetilacetamida (1,2 ml). La reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc . El sólido resultante se recogió por filtración y las fases se separaron. La fase orgánica se combinó con el material sólido y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 20 ml/min, controlando a 220 nm). Las fracciones deseadas se hicieron pasar a través de un cartucho SCX y se concentraron dando el compuesto deseado (1,8 mg). El Compuesto **102** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,900 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un $\text{CL/EM M}^+ + 1 = 524^+$.

20 **Ejemplo 103**

ácido (2S)-2-amino-3-(4-amino-5-{{[3-{{[(2,4-diclorofenil)amino]carbonil}amino}fenil]carbonil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]propanoico

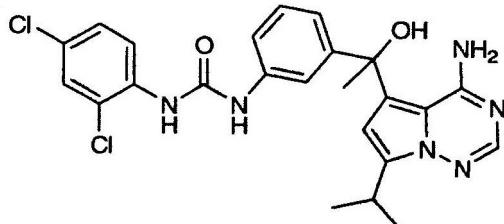


35 Una mezcla de polvo de cinc (300 mg) en dimetilacetamida (DMA) (0,3 ml) a 50 °C se trató con una solución de clorotrimetilsilano/1,2-dibromoetano (7/5 v/v, 0,04 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-yodopropanoato de metilo (247 mg, 0,75 mmol) en DMA (1 ml) se añadió lentamente y la reacción se agitó durante 40 minutos. Esta mezcla se añadió a una mezcla de **95G** (35 mg), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (7 mg), y CuI (10 mg) en DMA (0,8 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Se añadió agua y el precipitado sólido se recogió por filtración. El sólido se trató con HBr al 33%/AcOH y después se concentró. El residuo se disolvió en THF/MeOH y agua y se trató con LiOH y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC preparativa

en fase inversa dando el producto deseado (1,7 mg). El Compuesto **103** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 2,906 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 528^+$.

Ejemplo 104 (no según la invención)

5 **1-(3-{1-[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-1-hidroxietil}fenil)-3-(2,4-diclorofenil)urea**



10

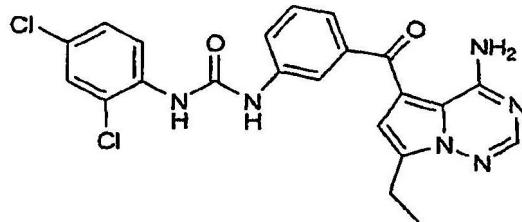
Una solución del Compuesto 1 (23 mg, 0,048 mmol) en THF (2,5 ml) a 0 °C se trató con CH_3MgBr (3,0 M en Et_2O , 0,1 ml, 0,3 mmol). La reacción se agitó durante tres horas y se añadió más CH_3MgBr (3,0 M en Et_2O , 0,2 ml, 0,6 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos adicionales y se añadió más CH_3MgBr (3,0 M en Et_2O , 0,5 ml). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc . Los extractos combinados se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa en fase inversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 20 ml/min, controlando a 220 nm). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron y la base libre se obtuvo usando NaHCO_3 acuoso saturado dando el compuesto deseado (12,6 mg). El Compuesto **104** tenía un tiempo de retención de HPLC analítica = 3,415 min. (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlando a 220 nm) y un CL/EM $M^+ + 1 = 499^+$.

15

20

Ejemplo 105

1-{3-[(4-amino-7-etylpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-diclorofenil)urea

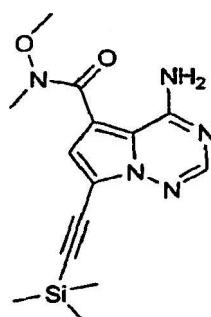


25

105A Preparación de 4-amino-N-metoxi-N-metil-7-((trimetilsilil)etinil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida

30

35

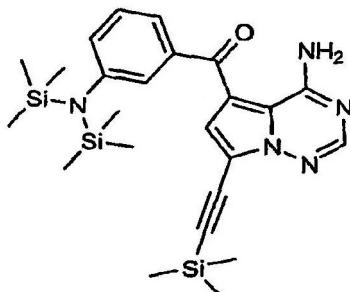


40

Una solución de **95D** (50 mg, 0,16 mmol) en DMA (2 ml) se purgó con argón y se trató con el complejo PdCl_2 ($\text{dpdpf}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (13 mg, 0,017 mmol), CuI (6 mg, 0,032 mmol) y etiniltrimetilsilano (0,45 ml, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante siete horas. La mezcla se vertió después en EtOAc (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de LiCl (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH del 0% al 2%/ CH_2Cl_2) dando el compuesto deseado (12 mg, 24%). t_R HPLC = 3,34 min (YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220). $[\text{M} + \text{H}]^+ = 318,24$.

105B. Preparación de (4-amino-7-((trimetilsilil)etinil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-(bis-trimetilsililamino)fenil)metanona

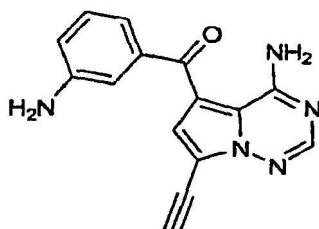
5



Una solución de **105A** (12 mg, 0,038 mmol) en THF, (5 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió una solución de cloruro de 3-[bis(trimethylsilyl)amino]fenilmagnesio (1,0 M en THF, 0,38 ml, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora y se añadió más cloruro de 3-[bis(trimethylsilyl)amino]fenilmagnesio (1,0 M en THF, 0,38 ml, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió NH₄Cl con acuoso saturado (3 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc del 0% al 40%/Hexanos) dando el producto deseado (12 mg, 63%). *t*_R HPLC = 3,12 min (columna Phenomenex 5u C₁₈ 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, grad. 4 min, controlado a 220 nm). [M+H]⁺ = 350,24.

105C. Preparación de (4-amino-7-ethinylpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-aminofenil)metanona

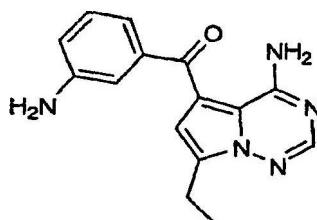
20



Una solución de **105B** (12 mg, 0,024 mmol) en MeOH (1 ml) a 0 °C se trató con KOH al 5% en MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH del 0% al 2%/CH₂Cl₂) dando el compuesto deseado (4 mg, 60%). *t*_R HPLC = 1,81 min (YMC S5 CombiScreen ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220). [M+H]⁺ = 278,32.

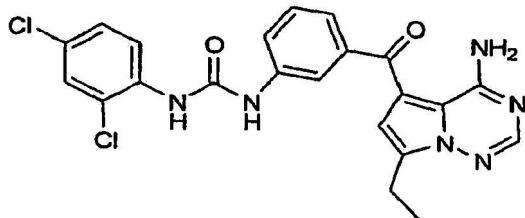
105D. Preparación de (4-amino-7-ethylpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(3-aminofenil)metanona

35



Una solución de **105C** (4 mg, 0,014 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con 2,6-lutidina (0,015 ml) y catalizador de Lindlar (1 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante dos horas y se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío dando el compuesto del título (4 mg). *t*_R HPLC = 1,77 min (YMC S5 CombiScreen ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220). [M+H]⁺ = 282,35.

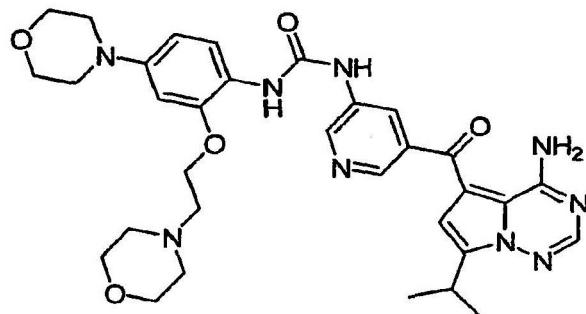
105E. Preparación de 1-{3-[(4-amino-7-ethylpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-diclorofenil)urea



Una solución de **105D** (4 mg, 0,014 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con 2,4-dicloroisocianato (2,6 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y después se añadió más 2,4-dicloroisocianato (1 mg). La solución se agitó durante 18 horas y después se concentró a sequedad. El residuo sólido se suspendió en acetonitrilo frío (0,5 ml) y el sólido se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo (3 ml), agua (1 ml) y MeOH (2 ml). El sólido se secó al vacío dando el compuesto deseado (4 mg, 62%). t_R HPLC = 4,04 min (YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220). $[M+H]^+ = 469,17$.

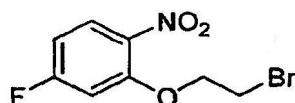
Ejemplo 106

15 **1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-[4-(4-morfolinil)-2-[(4-morfolinil)etil]oxi]fenilurea**



106A. Preparación de 2-(2-bromoetoxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno

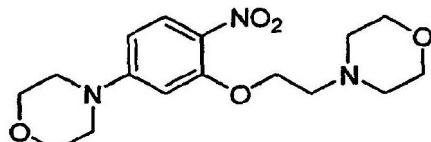
25



30 Una solución de 5-fluoro-2-nitrofenol (1,5 g, 9,55 mmol) en acetonitrilo (100 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se trató con carbonato potásico (4,5 g, 32,6 mmol) y 1,2-dibromoetano (16,0 ml, 186 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 40 horas. La reacción después se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 20%/hexano) dando 2-(2-bromoetoxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno (2,5 g, 98%). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 7,97 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,40 (t, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,69 (t, 2 H, J = 8,0 Hz).

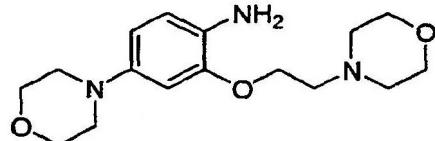
106B. Preparación de 4-(2-(5-morfolino-2-nitrofenoxi)etil)morfolina

35



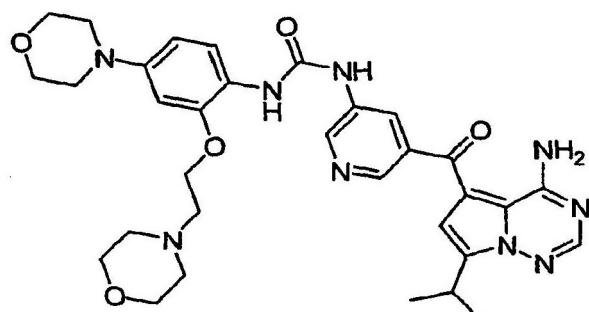
40 Una solución de 2-(2-bromoetoxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno (160 mg, 0,6 mmol) en 20 ml de acetonitrilo, en una atmósfera de nitrógeno, se trató con carbonato potásico (360 mg, 2,6 mmol) y morfolina (0,3 ml, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante tres horas y después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 100%/hexano) dando 4-(2-(5-morfolino-2-nitrofenoxi)ethyl)morfolina (50 mg, 25%). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 7,99 (m, 1 H), 6,45 (m, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 4,21 (t, 2 H, J = 4,0 Hz), 3,85 (t, 4 H, J = 4,0 Hz), 3,72 (t, 4 H, J = 4,0 Hz), 3,33 (t, 4 H, J = 4,0 Hz), 2,89 (t, 2 H, J = 4,0 Hz), 2,63 (t, 4 H, J = 4,0 Hz).

106C. Preparación de 4-morfolino-2-(2-morfolinoetoxi)anilina



5 Una solución de **106B** (50 mg, 0,15 mmol) en MeOH (10 ml) se desgasificó durante 10 minutos y después se trató con Pd al 10% sobre carbono activado (15 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró dando 4-morfolino-2-(2-morfolinoetoxi)anilina (35 mg, 82%).

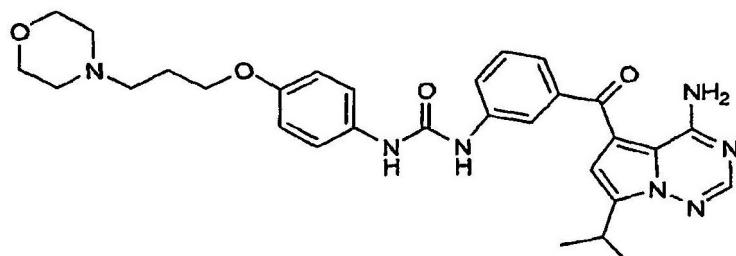
10 106D. 1-(5-{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-[4-(4-morfolinil)-2-[(4-morfolinil)etil]oxi]fenil]urea



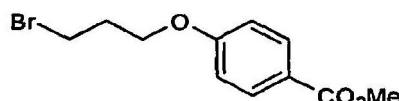
15 Una solución de 4-morfolino-2-(2-morfolinoetoxi)anilina (10 mg, 0,03 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (5 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A esta solución se le añadió (4-amino-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)(5-aminopiridin-3-il)metanona (5 mg, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (YMC ODS-A 20 x 100 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 20 min, controlado a 220 nm) dando 1-(5-(4-amino-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)piridin-3-il)-3-(4-morfolino-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)urea (2 mg, 20%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,50 (m, 1 H), 4,38 (m, 2 H), 3,90 (m, 2 H), 3,69 (m, 4 H), 3,63 (m, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 3,34 (m, 1 H), 3,17 (m, 2 H), 3,04 (m, 4 H), 1,22 (d, 6 H, J = 5,0 Hz). t_R HPLC = 2,58 min. (Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, controlado a 220 o 254 nm). m/z = 630,43 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 107

30 1-(3-{{[4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-(4-{{[3-(4-morfolinil)propil]oxi}fenil]urea



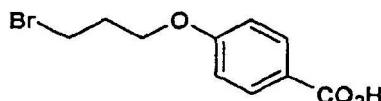
107A. Preparación de 4-(3-bromopropoxi)benzoato de metilo



40 Una mezcla de 4-hidroxibenzoato de metilo (1,52 g, 10 mmol), 1,3-dibromopropano (20,3 ml, 200 mmol) y carbonato potásico (4,2 g, 30 mmol) en 100 ml de CH_3CN seco se calentó a 70 °C durante 5,0 h. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se enjuagó con CH_3CN . Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se purificaron por ISCO (Hexano-acetato de etilo: 80:20 a 0:100)

sobre gel de sílice dando **107A** (2,44 g, 89%) en forma de un aceite.

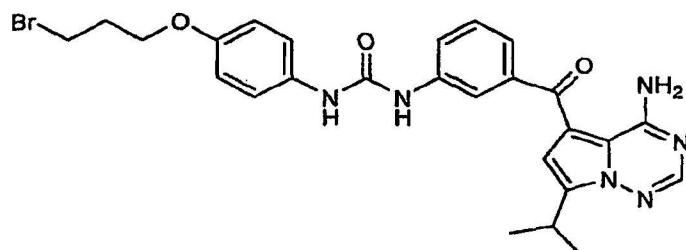
107B. Preparación de ácido 4-(3-bromopropoxi)benzoico



5

Una mezcla de **107A** (2,44 g, 8,9 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (750 mg, 17,9 mmol) en THF-H₂O-MeOH (15:7:7,29 ml) se agitó a 60 °C durante 2,0 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se concentró al vacío para retirar la mayor parte de los disolventes orgánicos. La mezcla se lavó con una mezcla 1:1 de acetato de etilo-éter y la fase acuosa se acidificó con HCl 2,0 N a pH 5,0. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó a alto vacío dando **107B** en forma de un sólido cristalino (1,64 g, 71%).

10 **107C.** Preparación de 1-(3-(4-amino-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)fenil)-3-(4-(3-bromopropoxi)fenil)urea

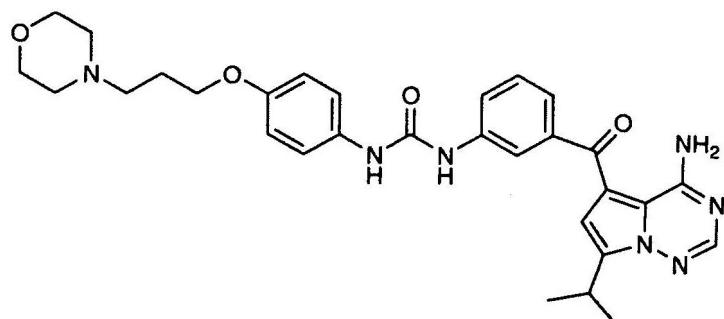


15

20 A una solución de **107B** (31 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) se le añadió trietil amina (0,02 ml, 0,144 mmol), seguido de difenilfosforil azida (0,03 ml, 0,144 mmol). Después de calentar a 80 °C durante 2,0 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

25 El Compuesto **1H** (30 mg, 0,1 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) que contenía TFA (2 gotas) y se agitó brevemente durante 5 min, se concentró y se secó a alto vacío durante 30 min. El residuo se disolvió en CH₃CN seco (2 ml), el isocianato bruto preparado anteriormente (aprox. 0,12 mmol) en 1,0 ml de CH₃CN seco se añadió en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró a sequedad. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio 34,5 mg de **107C** en forma de un sólido.

30 **107D.** Preparación de 1-(3-(4-amino-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)fenil)-3-(4-(3-morfolinopropoxi)fenil)urea



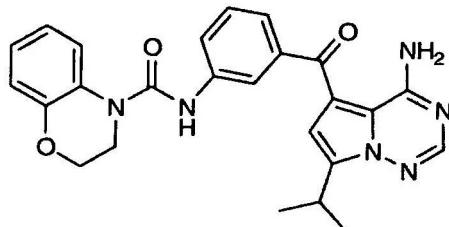
35

40 Una mezcla de **107C** (34,3 mg, 0,062 mmol), morfolina (0,0081 ml, 0,093 mmol) y diisopropiletil amina (0,022 ml, 0,124 mmol) en 1,0 ml de DMF seca se calentó a 80 °C durante 2,0 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se purificó directamente por HPLC preparativa en fase inversa dando 18 mg de **107D** en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,28 (s a, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 6,85 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,56 (m, 4 H), 3,32 (m, 4 H), 2,35 (m, 3 H), 1,83 (m, 1 H), 1,27 (m, 6 H), 1,24 (m, 2 H). t_R HPLC = 2,716 min. (Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). m/z = 558,22 (M+H⁺).

Ejemplo 108 (no según la invención)

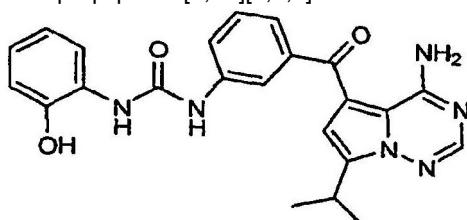
N-(3-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil}fenil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxamida

5



108A. Preparación de 1-(3-(4-amino-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)fenil)-3-(2-hidroxifenil)urea

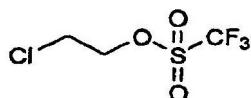
10



Una solución de **14** (130 mg, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a -78 °C se trató con BBr_3 (1,0 M en CH_2Cl_2 , 0,59 ml, 0,59 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y se diluyó con THF. Se añadió agua a la solución y los disolventes se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH al 5%/CH₃Cl) dando el producto deseado (91 mg, 72%).

108B. Preparación de trifluorometanosulfonato de 2-cloroetilo

20

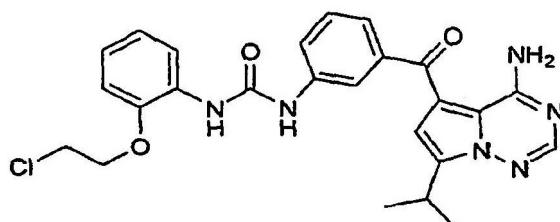


Una solución de anhídrido trílico (2,0 ml, 11,9 mmol) en CCl_4 (10 ml) a 0 °C se trató con una solución de 2-cloroetanol (0,8 ml, 11,9 mmol) y piridina (0,96 ml, 11,9 mmol) en CCl_4 (6,0 ml) que se pre-enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos y después se filtró a través de una capa de Na_2SO_4 . El filtrado se concentró y se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

25

108C. Preparación de 1-(3-(4-amino-7-isopropilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)fenil)-3-(2-(2-cloroetoxi)fenil)urea

30

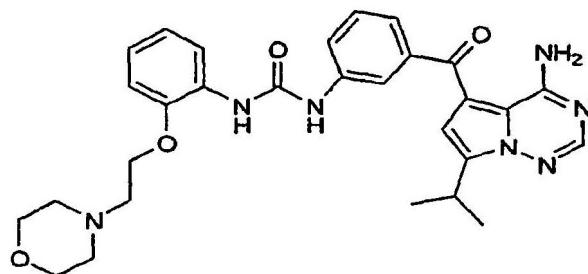


Una solución de **168A** (91 mg, 0,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se trató con una solución de **108B** (59 mg, 0,28 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,0 ml). Se añadió 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (0,11 ml, 0,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 30 minutos y después a 65 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH al 5%/CH₃Cl) dando el compuesto deseado (70 mg, 67%). t_R HPLC= 3,75 min (columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, grad. 4 min, controlado a 220 nm).

40

108D. Preparación de 1-(3-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil}fenil)-3-(2-{{2-(4-morfolinil)etil}oxi}fenil)urea

5

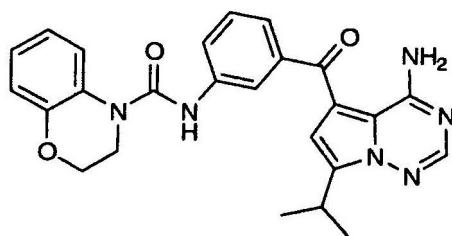


Una solución de **108C** (16 mg, 0,03 mmol) en morfolina (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La temperatura se subió después a 50 °C durante 3 horas y la reacción se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa dando el compuesto deseado (10 mg). t_R HPLC = 1,67 min (columna Phenomenex Luna Su C₁₈ 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, grad. 2 min, controlado a 220 nm). $[M+H]^+$ = 544,31.

Ejemplo 109 (no según la invención)

N-(3-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil}fenil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxamida

15

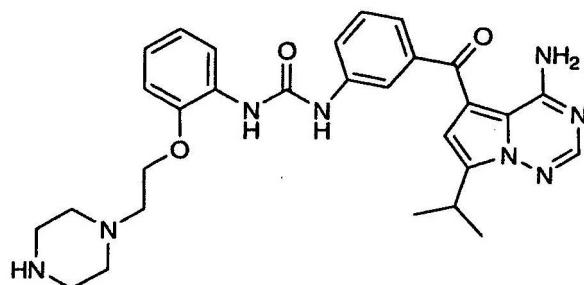


Una solución de **108C** (23 mg, 0,05 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con K_2CO_3 (77 mg, 0,56 mmol) y morfolina (0,04 ml, 0,47 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 horas y después se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH al 3%/CH₃Cl) dando el compuesto deseado (12 mg). t_R HPLC = 1,92 min (columna Phenomenex Luna Su C 18 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, grad. 2 min, controlado a 220 nm). $[M+H]^+$ = 457,25.

Ejemplo 110

1-(3-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}carbonil}fenil)-3-(2-{{2-(1-piperazinil)etil}oxi}fenil)urea

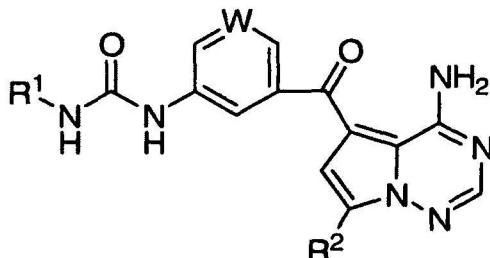
30



Una solución de **108C** (5 mg, 0,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) saturada con piperazina se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La temperatura se elevó entonces a 60 °C durante dos horas y la reacción se concentró después a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa dando el compuesto deseado (3 mg). t_R HPLC = 1,65 min (columna Phenomenex Luna Su C₁₈ 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, grad. 2 min, controlado a 220 nm). $[M+H]^+$ = 543,29.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II:



10 en la que

W es $-\text{CR}^9-$ o $-\text{N}-$;

R^1 es H, alquilo C₁-C₆, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₉-C₁₄,

15 arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₃, heterociclico C₄-C₁₂ y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-\text{OR}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NHR}^7$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, alquilo, alquilo sustituido, -CN, $-\text{NHR}^7$, $-\text{CONHR}^7$, $-\text{OCONHR}^7$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^7$, $-\text{NHCONHR}^7$, $-\text{CH}_2\text{OR}^7$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo o arilo sustituido,

R^7 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclico, ariloxi, ariloxi sustituido, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$, dos de los cuales pueden estar fijados al mismo átomo de carbono del anillo con la condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;

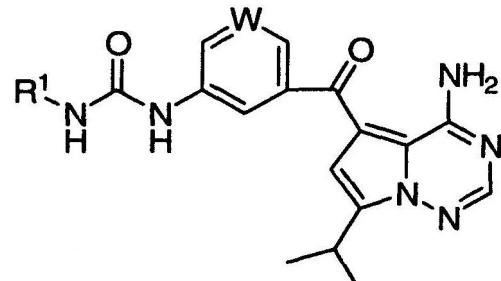
20 R^2 es hidrógeno, halógeno, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilalquilo o heterociclico C₄-C₈, con al menos un átomo del anillo seleccionado entre un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y cada uno de dichos grupos R^2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, OR⁸, -NH₂, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CONHR}^8$, $-\text{OCONHR}^8$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^8$, $-\text{NHCONHR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$;

25 R^8 es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo; seleccionándose dichos sustituyentes en el arilo sustituido o grupo heteroarilo sustituido entre el grupo que consiste en uno o más de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi y ariloxi sustituido;

30 R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o alcoxi C₁-C₆; o R^8 y R^9 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están fijados para formar un anillo de heterociclico opcionalmente sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de fórmula III:



40 en la que

W es $-\text{CR}^9-$ o $-\text{N}-$;

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₉-C₁₄,

5 arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₃, heterociclico C₄-C₁₂ y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -OR⁷, -C(=O)OR⁷, -S(=O)NHR⁷, -SO₂NHR⁷, -SO₂R⁷, alquilo, alquilo sustituido, -CN, -NHR⁷, -CONHR⁷, -OCONHR⁷, -CONHSO₂R⁷, -NHCONHR⁷, -CH₂OR⁷, -CH₂CH₂OH, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo o arilo sustituido,

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclico, ariloxi, ariloxi sustituido, -CF₃ y -OCF₃, dos de los cuales pueden estar fijados al mismo átomo de carbono del anillo con la condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

1-(5-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(2,4-diclorofenil)urea;

1-(3-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]urea;

15 1-(5-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(2,4-difluorofenil)urea;

1-(5-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(2-fluorofenil)urea;

1-(3-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;

1-(5-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(4-clorofenil)urea;

1-(5-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-(2-cianofenil)urea;

20 1-(5-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-[1-metil-3-(1-metil-etyl)-1H-pirazol-5-il]urea;

1-[5-{{4-amino-7-[3-(dimetilamino)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil]-3-(2,4-diclorofenil)urea;

1-(5-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]urea;

1-(3-(4-amino-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonil)fenil)-3-(2,4-diclorofenil)urea;

25 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea;

1-(3-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il]urea;

1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(4-bromofenil)urea;

1-{3-[(4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;

30 1-{3-[(4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-diclorofenil)urea;

1-(3-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}fenil)-3-{3-ciclopropil-1-[2-(4-morfolinil)etyl]-1H-pirazol-5-il}urea;

1-(5-{{4-amino-7-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil}-3-piridinil)-3-[4-(dimetilamino)fenil]urea;

35 1-[3-[(4-amino-7-[3-(dimetilamino)-1-propin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]carbonil]fenil]-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;

1-{3-[(4-amino-7-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-diclorofenil)urea;

1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-fenilurea;

1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2-metoxifenil)urea;

1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-[2-(trifluorometil)fenil]urea;

40 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-metoxifenil)urea;

- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(3-metilfenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(4-fluorofenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(4-fenoxifenil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2,4-dimetilfenil)urea;
- 5 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(1-naftil)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-[4-(dimetilamino)fenil]urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-[4-(benciloxi)fenil]urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-piridin-3-ilurea;
- 10 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(1,3-benzodioxol-5-il)urea;
- 1-{3-[(4-amino-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)carbonil]fenil}-3-(2-naftil)urea;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes anti-cánceroso o citotóxico diferente.
6. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como sustancias activas para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en una especie de mamífero.
- 20 7. Uno o más compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad proliferativa se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.
8. Uno o más compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
- 25 9. Uno o más compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma de la próstata, adreno-carcinoma pancreático ductal, de mama, de colon, de pulmón, de ovario, de páncreas y de tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma y melanoma, mieloma múltiple, y leucemia mielogenosa aguda (LMA).
- 30 10. Uno o más compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la reivindicación 9, asociada con uno o más agentes anti-cánceroso o citotóxicos diferentes para su administración a una especie de sangre caliente, en el que el compuesto o compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y el uno o más agentes anti-cáncerosos o citotóxicos diferentes, se formulan juntos en un producto de combinación, o se formulan por separado para administración simultánea, secuencial o por separado.
- 35 11. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como sustancias activas para su uso en la modulación de la actividad del receptor de tirosina cinasa en una especie de mamífero.
12. Uno o más compuestos para modular la actividad del receptor de tirosina cinasa de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho receptor de tirosina cinasa es uno o más de TrkA, TrkB, TrkC o Flt-3.