

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 709**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02793930 .5**  
96 Fecha de presentación: **12.11.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1446401**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2004**

54 Título: **INDAZOLILPIRROLOTRIZINAS CON C5 MODIFICADAS.**

30 Prioridad:  
**14.11.2001 US 333014 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.12.2011**

73 Titular/es:  
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**  
**P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCELINE**  
**ROAD**  
**PRINCETON, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:  
**MASTALERZ, Harold;**  
**ZHANG, Guifen;**  
**TARRANT, James, G. y**  
**VITE, Gregory, D.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 709 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Indazolilpirrolotrizinas con C5 modificadas

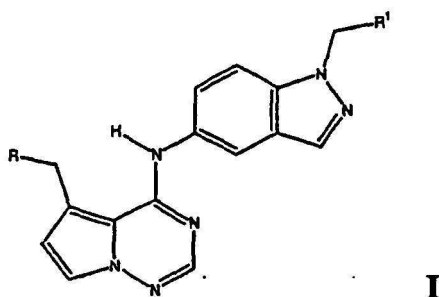
La presente invención se refiere a compuestos que inhiben al actividad tirosina quinasa de receptores del factor del crecimiento tales como HER1, HER2 y HER4 haciéndolos de ese modo útiles como agentes anti-cáncer. Los compuestos también son útiles en el tratamiento de enfermedades, diferentes al cáncer, que están asociadas con rutas de la transducción de señal que funcionan a través de los receptores del factor del crecimiento tales como HER1, HER2 y HER4.

Las tirosina quinasas recetoras (TKR) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de las membranas plasmáticas de las células. Estas moléculas transmenbrana característicamente consisten en un dominio de unión a ligando extracelular conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina quinasa intracelular.

La familia del receptor del factor del crecimiento epidérmico humano (HER) consiste en cuatro tirosina quinasas receptoras diferentes denominadas HER1, HER2, HEM3y HER4. Estas quinasas también se denominan erbB1, erbB2, etc. HER1 también se denomina comúnmente receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGF). Con la excepción de HER3, estos receptores tienen actividad proteína quinasa intrínseca que es específica para restos de tirosina de proteínas fosfoceptoras. Las quinasas HER se expresan en la mayoría de las células epiteliales así como en células tumorales de origen epitelial. Las mismas también se expresan con frecuencia en células tumorales de origen mesenquimático tales como sarcomas o rabdomiosarcomas. Las RTK tales como HER1 y HER2 están implicadas en la proliferación celular y están asociadas con enfermedades tales como psoriasis y cáncer. La alteración de la transducción de señal mediante la inhibición de estas quinasas tendría un efecto antiproliferativo y terapéutico.

La actividad enzimática de las tirosina quinasas receptoras se puede estimular mediante sobreexpresión o mediante dimerización mediada por ligado. La formación de homodímeros así como de heterodímeros se ha demostrado para la familia de receptor HER. Un ejemplo de homodimerización es la dimerización de HER1 (receptor EGF) por uno de la familia de ligandos de EGF (que incluye EGF, factor del crecimiento transformante alfa, betacelulina, EGF de unión a heparina y epirregulina). La heterodimerización entre las cuatro quinasas receptoras HER se puede promover mediante la unión a miembros de la familia de ligandos de heregulina (también denominada neuregulina). Tal heterodimerización que implica HER2 y HER3 o una combinación HER3/HER4, da como resultado una estimulación significativa de la actividad tirosina quinasa de los dímeros receptores aunque uno de los receptores (HER3) sea enzimáticamente inerte. La actividad quinasa de HER2 se ha demostrado que se activa también por la sobreexpresión del receptor en solitario en una diversidad de tipos celulares. La activación de homodímeros y heterodímeros receptores da como resultado la fosforilación de restos de tirosina en los receptores y en otras proteínas intracelulares. Esto viene seguido por la activación de rutas de señalización intracelular tales como las que implican la proteína quinasa asociada a microtúbulo (quinasa MAP) y la fosfatidilinositol 3-quinasa (quinasa PI3). La activación de estas rutas se ha demostrado que conduce a la proliferación celular y la inhibición de apoptosis. La inhibición de la señalización de quinasa HER se ha demostrado que inhibe la proliferación celular y la supervivencia.

Los compuestos de la invención inhiben la actividad tirosina quinasa de receptores del factor del crecimiento tales como HER1, HER2 y HER4 y como tal, se pueden usar para tratar enfermedades que están asociadas con rutas de transducción de señal que funcionan a través de receptores del factor del crecimiento. Por ejemplo los compuestos de la presente invención se pueden usar como agentes anti-proliferativos y anti-cáncer. Más específicamente, la invención comprende un compuesto de fórmula I.



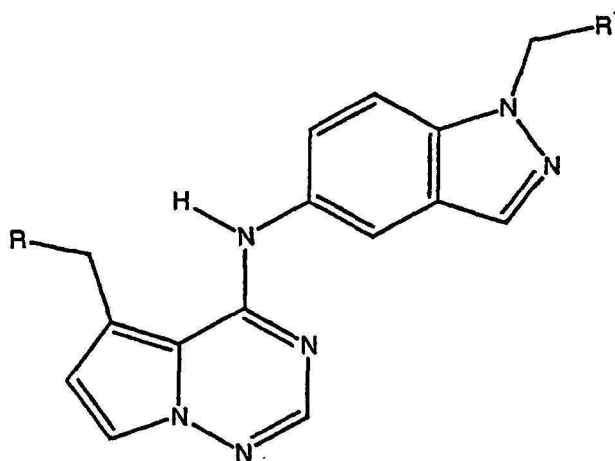
sus enantiómeros, diastereómeros, y sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en SR<sup>2</sup>, SOR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup> y NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido; R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, aralquilo, heterociclo y heterociclo sustituido; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido,

arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido; o  $R^3$  y  $R^4$  pueden formar junto un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico bicíclico saturado o insaturado de 7-12 miembros opcionalmente sustituido.

5 También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades proliferativas de especies de sangre caliente.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula I



I

10 sus enantiómeros, diastereómeros, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben la actividad de tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento, tales como HER2. En la fórmula I y a lo largo de toda la memoria descriptiva, los símbolos anteriores se definen como se indica a continuación:

R se selecciona entre  $SR^2$ ,  $SOR^2$ ,  $SO_2R^2$ ,  $OR^2$ ,  $NR^3R^4$ ;

$R^1$  es arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido;

15  $R^2$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, heterociclo, heterociclo sustituido;  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o  $R^3$  y  $R^4$  pueden formar junto un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico bicíclico saturado o insaturado 7-12 miembros opcionalmente sustituidos.

20 A continuación, se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa en casos específicos, individualmente o como parte de un grupo más grande.

25 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo sin sustituir 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 sin sustituir de 1 a 4 átomos de carbono.

30 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes, tales como, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2-amino se seleccionan entre alquilo, arilo o aralquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tío, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo  $SO_2NH_2$ , sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo  $CONH_2$ , carbamilo sustituido, por ejemplo  $CONH$ alquilo,  $CONH$ arilo,  $CONH$ aralquilo o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o aralquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclo, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y heterociclo sustituido. Cuando se indicó anteriormente, cuando el sustituyente este sustituido adicionalmente será con alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo.

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

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

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

La expresión "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes, tales como alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanóilo, alcanóilo, alcanóilo, ariloxi, aralquilo, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanóilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcóxicarbonilo, alquiltionio, ariltionio, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi y similares. El sustituyente puede estar adicionalmente sustituido con hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo o aralquilo.

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

El término "alquenoilo" 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 uno a cuatro dobles enlaces.

La expresión "alquenoilo sustituido" se refiere a un grupo alquenoilo sustituido con, por ejemplo, uno a dos sustituyentes, tales como, halo, hidroxilo, alcoxi, alcanóilo, alcanóilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanóilamino, tiol, alquiltio, alquiltionio, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

El término "alquinoilo" 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 uno a cuatro triples enlaces.

La expresión "alquinoilo sustituido" se refiere a un grupo alquinoilo sustituido con, por ejemplo, un sustituyente, tal como, halo, hidroxilo, alcoxi, alcanóilo, alcanóilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanóilamino, tiol, alquiltio, alquiltionio, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino y heterociclo, por ejemplo imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente sustituido, preferentemente que contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo que pueden estar condensados adicionalmente con un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 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 que se han descrito anteriormente como sustituyentes alquilo.

Las expresiones "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático completamente saturado o insaturado opcionalmente sustituido, por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico 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 también pueden estar oxidados y los heteroátomos de nitrógeno también pueden quaternizarse opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido a 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, tetrahydrofurilo, 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, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo y triazolilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzo-pirano, indolizino, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinil] o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopirano, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihydrobenzofurilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzotiopirano, dihydrobenzotiopiranil sulfona, dihydrobenzopirano, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo; tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo y similares.

Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo o aralquilo como se ha descrito anteriormente o uno o más grupos que se han descrito anteriormente como sustituyentes alquilo. Además, se incluyen heterociclos más pequeños, tales como epóxidos y aziridinas.

5 La expresión "anillo carbocíclico" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos estables, saturados o parcialmente insaturados de 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. La expresión "opcionalmente sustituido" como tal se refiere un "anillo carbocíclico" que en el presente documento indica que el anillo carbocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo (preferentemente alquilo inferior), alcoxi (preferentemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferentemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferentemente un dialquilamino [inferior]), ciano, halo, haloalquilo (preferentemente trifluorometilo), alcanóilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo, alquilo amido (preferentemente alquil amido inferior), alcóxialquilo (preferentemente un alcoxi inferior alquilo [inferior]), alcóxicarbonilo (preferentemente un alcóxicarbonilo inferior), alquilcarbonilo (preferentemente alquilcarbonilo inferior) y arilo (preferentemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo inferior y alcoxi inferior.

15 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 sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, al aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

20 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 se conoce por los expertos en la técnica.

25 Los compuestos para la fórmula I pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen las formadas con cloruro ácido cloruro, bromuro ácido, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido benenosulfónico, ácido toluenosulfónico y diversos otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbato, salicilatos y similares). Dichas sales pueden formarse como se conoce por los expertos en la técnica.

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

30 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos de acuerdo con la invención incluye todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Incluye muy particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse mediante procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía quiral en columna. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse de los racematos a partir de los procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

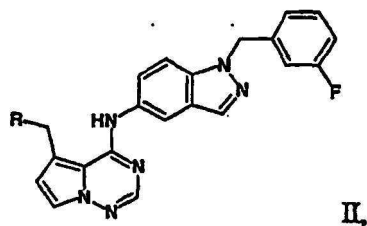
Los compuestos de la fórmula I también pueden tener formas de profármacos que también se desvelan en el presente documento. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto para la fórmula I) es un profármaco.

40 Se conocen en la técnica diversas formas de profármacos. Para obtener ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, pág. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Acamedic Press, 1985);
- 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);
- 45 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

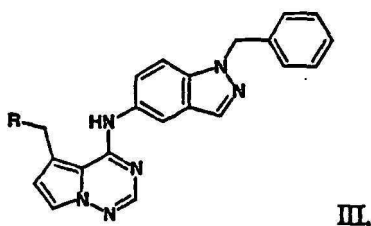
Debe apreciarse adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula I también están dentro del alcance de la presente invención. Generalmente, se conocen procedimientos de solvatación en la técnica.

50 En una realización preferida, la invención comprende un compuesto de fórmula II,



sus enantiómeros, diastereómeros, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R es el mismo que se ha definido previamente.

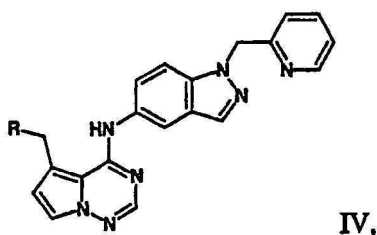
En otra realización más preferida, la invención comprende un compuesto de fórmula III



5

sus enantiómeros, diastereómeros, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R es el mismo que se ha definido anteriormente.

En otra realización más, la invención comprende un compuesto a fórmula IV,



10 sus enantiómeros, diastereómeros, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R es el mismo que se ha definido anteriormente.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que determinadas pirrolotriazinas son inhibidores de las proteína quinasa. Más específicamente, las pirrolotriazinas tales como las que se describen en la presente invención inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa de los miembros de la familia HER de receptores. Estos inhibidores serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas que son dependientes de la señalización por uno o más de estos receptores. Tales enfermedades incluyen psoriasis, artritis reumatoide y tumores sólidos del pulmón, cabeza y cuello, mamario, colon, ovario y próstata. La invención se refiere a una composición farmacéutica o un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En particular, dicha composición farmacéutica se espera que inhiba el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con HER1 (receptor EGF) y HER2, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes de HER1 o HER2 para su crecimiento y propagación, incluyendo por ejemplo, cánceres de la vejiga, células escamosas, cabeza, colorrectal, esofágico, ginecológico (tal como ovárico), de páncreas, mamario, de próstata, de vulva, de piel, de cerebro, de tracto genitourinario, de sistema linfático (tal como tiroides), de estómago, de laringe y de pulmón. En otra realización, los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de trastornos no cancerosos tales como psoriasis y artritis reumatoide.

Por tanto, 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 un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

30 También se describe en el presente documento un procedimiento para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho

animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en el presente documento anteriormente.

Debido a su capacidad de inhibir las quinasas HER1, HER2 y HER4, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo psoriasis y cáncer. La quinasa receptora HER1 ha demostrado que se expresa y se activa en muchos tumores sólidos incluyendo cáncer de cabeza y cuello, de próstata, de células de pulmón no pequeñas, colorrectal y mamario. De forma similar, la quinasa receptora HER2 ha demostrado que se sobreexpresa en cáncer mamario, ovárico, de pulmón y gástrico. Los anticuerpos monoclonales que regulan negativamente la abundancia del receptor HER2 o inhiben la señalización por el receptor HER2 han demostrado tener eficacia antitumoral en estudios preclínicos y clínicos. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de las quinasas HER1 y HER2 tengan eficacia en el tratamiento de tumores que dependen de la señalización de cualquiera de los dos receptores. Adicionalmente, estos compuestos tendrán eficacia para inhibir tumores que dependen de la señalización de heterodímero de receptor HER. Se espera que estos compuestos tengan eficacia como un agente único o en combinación (simultánea o secuencialmente) con otros agentes quimioterapéuticos tales como Taxol, adriamicina y cisplatino. Debido a que se ha demostrado que la señalización de HER1 y HER2 regula la expresión de factores angiogénicos tales como el factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF) e interleuquina 8 (IL8), se espera que estos compuestos tengan eficacia antitumoral que se produce como resultado de la inhibición de la angiogénesis adicionalmente a la inhibición de la proliferación y la supervivencia de células tumorales. El receptor HER2 ha demostrado estar implicado en la hiperproliferación de células sinoviales en artritis reumatoide y puede contribuir al componente angiogénico de esa patología inflamatoria. Los inhibidores descritos en la presente invención, por lo tanto, se espera que tengan eficacia en el tratamiento de artritis reumatoide. La capacidad de estos compuestos de inhibir HER1 se suma además a su uso como agentes anti-angiogénicos. Véanse los siguientes documentos y referencias citadas en esos documento: Schlessinger J. , "Cell signaling by receptor tyrosine kinases", *Cell* 103(2), págs. 211-225 (2000); Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G. y Slamon, D. J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", *J. of Clin. Oncol.* 17(9), págs. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H. y Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with "cisplatin", *J. Clin. Oncol.* 18(4), págs. 904-914 (2000); Satoh, K., Kikuchi, S., Sekimata, M., Kabuyama, Y., Homma, M. K. y Homma Y., "Involvement of ErbB-2 in rheumatoid synovial cell growth", *Arthritis Rheum.* 44(2), págs. 260-265 (2001).

El tratamiento antiproliferativo definido en el presente documento anteriormente se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos diferentes. Tal tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden también ser útiles en combinación con agentes y tratamientos anti-cáncer y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosis descrito más adelante y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis aprobado. Los compuestos de fórmula I se pueden usar secuencialmente con agentes y tratamientos anti-cáncer o citotóxicos conocidos, incluyendo radiación cuando una formulación de combinación es inapropiada.

En el campo de la oncología médica es de práctica habitual el uso de la combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En la oncología médica el otro componente o componentes de tal tratamiento conjunto además del tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en el presente documento pueden ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. La quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) agentes antiangiogénicos que trabajan mediante mecanismos diferentes a los definidos en el presente documento anteriormente (por ejemplo, linomida, inhibidores de función  $\alpha\text{v}\beta 3$  de integrina, angiostatina, razoxinas);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromataasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemestan), agentes hormonales anti-neoplásicos, antiprogéstógenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelina, luprovida), inhibidores de la testosterona 5 $\alpha$ -dihidroreductasa (por ejemplo finasterida), inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes antiinvasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa) e inhibidores de otra función de factor del crecimiento, (tales factores del crecimiento incluyen por ejemplo FGF, factor del crecimiento obtenido de plaquetas y factor del crecimiento de hepatocitos, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor del crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica tales como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-

5 fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales intercalantes (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida nitrosoureas, tiotefan); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina y taxoides como taxol, taxotere y agentes de microtúbulo más recientes tales como los análogos de epotilona, análogos de discodermolida y análogos de eleuterobina); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo flavopiridol); y modificadores de la respuesta biológica.

10 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Tales compuestos de la invención se espera que sean útiles en una amplia diversidad 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 (pero sin limitación) los siguientes:

- 15 - carcinoma, incluyendo el de la vejiga, mamario, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón, incluyendo cáncer de células pequeñas, de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cervix, de tiroides, de próstata y de piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;
- 20 - tumores de origen mesenquimático incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- 20 - tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma y osteosarcoma.

Debido al papel clave de las quinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que presente proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis a continuación de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica y enfermedad intestinal inflamatoria.

Los compuestos de fórmula I son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una incidencia elevada de actividad tirosina quinasa, tales como tumores de colon, pulmón 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 también puede ser útiles en el tratamiento de enfermedades diferentes al cáncer que pueden estar asociadas con rutas de la transducción de señal que funcionan a través de receptores del factor de crecimiento tales como HER1 (receptor EGF), HER2 o HER4.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular con un vehículo farmacéutico o diluyente para administración oral, intravenosa o subcutánea. La composición farmacéutica se puede formular de una manera clásica usando vehículos, diluyentes o aditivos sólidos o líquidos apropiados para la vía de administración deseada. Por vía oral, los compuestos se pueden administrar en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y similares. Los compuestos se pueden administrar en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,05 a 200 mg/kg/día, preferentemente menos de 100 mg/kg/día en una dosis única o en 2 a 4 dosis divididas.

#### 40 **Ensayos biológicos**

##### **Ensayos de quinasa HER1, HER2 y HER4:**

Los compuestos de interés se ensayaron en un tampón de quinasa que contenía TRIS.HCl 20 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, ditioneitol 0,5 mM, 0,1 mg/ml de albumina sérica bovina, poli(glu/tyr, 4:1) a 0,1 mg/ml, ATP 1 μM y ATP 4 μCi/ml [<sup>33</sup>P]. Poli(glu/tyr, 4:1) es un polímero sintético que sirve como un aceptor de fosforil y se adquiere en Sigma Chemicals. La reacción de quinasa se inicia mediante la adición de enzima y las mezclas de reacción se incubaron a 26°C durante 1 h. la reacción se termina mediante la adición de EDTA a 50 mM y las proteínas se precipitan mediante la adición de ácido tricloroacético al 5%. Las proteínas precipitadas se recuperan mediante filtración en placas Packard Unifilter y la cantidad de radiactividad incorporada se mide en un contador de escintilación Topcount.

Para la preparación de HER1 y HER4 recombinante, las secuencias citoplasmáticas de los receptores se expresaron en células de insecto como proteínas de fusión de GST, que se purificaron mediante cromatografía de afinidad. La secuencia citoplasmática de HER2 se subclonó en el vector de expresión de baculovirus pBlueBac4 (Invitrogen) y se expresó como una proteína no marcada en células de insecto. La proteína recombinante se purificó parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico.

Los presentes compuestos inhiben las quinasas HER1, HER2 y HER4 con valores de CI<sub>50</sub> entre 0,001 y 25 μM. Los compuestos preferidos tienen valores de CI<sub>50</sub> entre 0,001 - 5,0 μM. Los compuestos más preferidos tienen valores de CI<sub>50</sub> entre 0,001 - 1,0 μM. Los compuestos más preferidos tienen valores de CI<sub>50</sub> entre 0,001 - 0,1 μM.

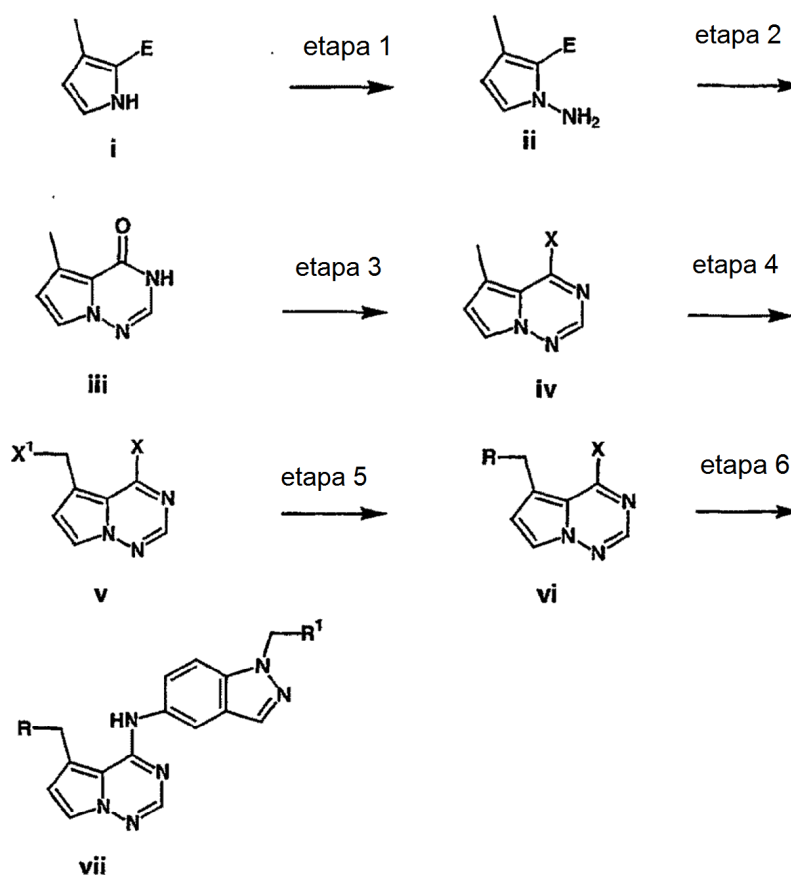


Se puede usar un ensayo de canal de potasio de HERG para explorar los compuestos para determinar actividad HERG (véase Caballero R, y col., Direct Effects of Candesartan and Eprosartan on Human Cloned Potassium Channels Involved in Cardiac Repolarization, Molecular Pharmacology, Vol. 59, N° 4, págs. 825-36, 2001). Por consiguiente, los compuestos preferidos tienen actividad de ensayo HERG más baja.

## 5 **Procedimientos de preparación**

Determinados compuestos de fórmula I se pueden preparar generalmente de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de un experto en la materia. La información de preparación complementaria también se puede encontrar en la solicitud de la patente de los Estados Unidos en trámite junto con la presente con N° de serie 09/573.829 presentada el 18 de mayo de 2.000 y la solicitud internacional publicada de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT), Número de Publicación Internacional WO 00/71129. incorporadas ambas por referencia en el presente documento.

### **Esquema 1**



en el que E es un grupo éster y X y X<sup>1</sup> son halógeno

## 15 **Etapa 1**

La primera etapa del **Esquema 1** se realiza por tratamiento de un éster del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico **i** (T. D. Lash y col., J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 1671) con una base, tal como t-butoxido potásico o hidruro sódico en un disolvente anhidro, tal como THF o DMF seguido de un reactivo de aminación, tal como O-(2,4-dinitro-fenil)-hidroxilamina (T. Sheradsky, J. Heterocyclic Chem., 1967, 4, 413) o cloramina (I. P. Sword, J. Chem. Soc. C, 1971, 820) para dar la pirrolilamina **ii**.

## **Etapa 2**

La pirrolilamina **ii** se calienta con exceso de formamida para dar la pirrolotriazinona **iii**. Etapa 3

El compuesto **iii** se convierte en una 4-halo-pirrolotriazina **iv** por calentamiento con el oxihaluro de fósforo apropiado, por ejemplo, la 4-cloro-pirrolotriazina se obtiene calentando **iii** con oxiclورو de fósforo.

**Etapa 4**

La halogenación del grupo 5-metilo de **iv** se ve afectado por el tratamiento con un agente de halogenación, tal como N-bromosuccinimida o cloruro de sulfurilo. La reacción se realiza en una atmósfera inerte, tal como N<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como peróxido de dibenzoilo o 2,2'-azobisisobutironitrilo, o irradiación y proporciona la 4-halo-5-halometil-pirrolotriazina **v**.

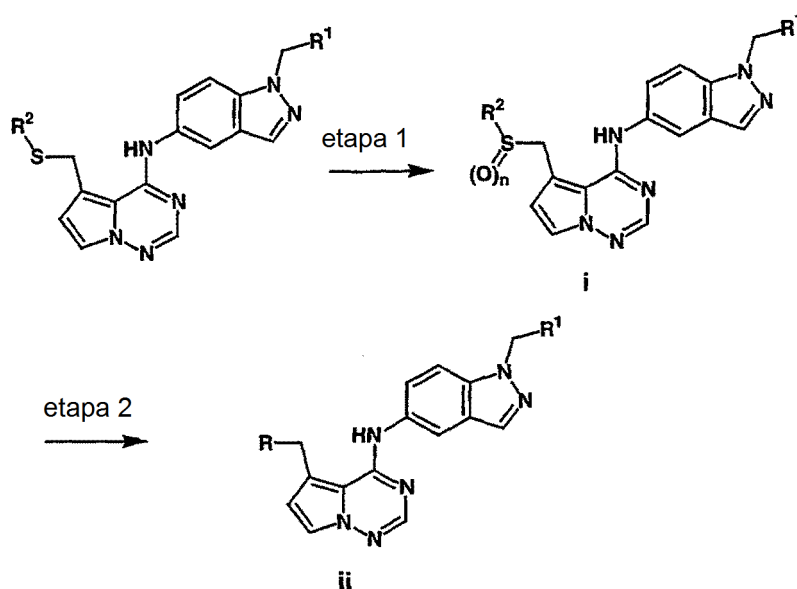
**Etapa 5**

El tratamiento de **v** con un tiol, un ácido tiocarboxílico, agua, un alcohol, un ácido carboxílico, una amina primaria o secundaria en presencia de una base tal como NaHCO<sub>3</sub> o trietilamina en un disolvente, tal como acetonitrilo proporciona el intermedio **vi** en el Esquema 1.

**Etapa 6**

El tratamiento de **vi** con un derivado de 5-amino-indazol a temperatura ambiente en presencia de una base, tal como NaHCO<sub>3</sub> o trietilamina en un disolvente, tal como acetonitrilo proporciona el producto final **vii**. Calentando **vi** con un derivado de 5-amino-indazol en ausencia de base también proporciona **vii**.

15

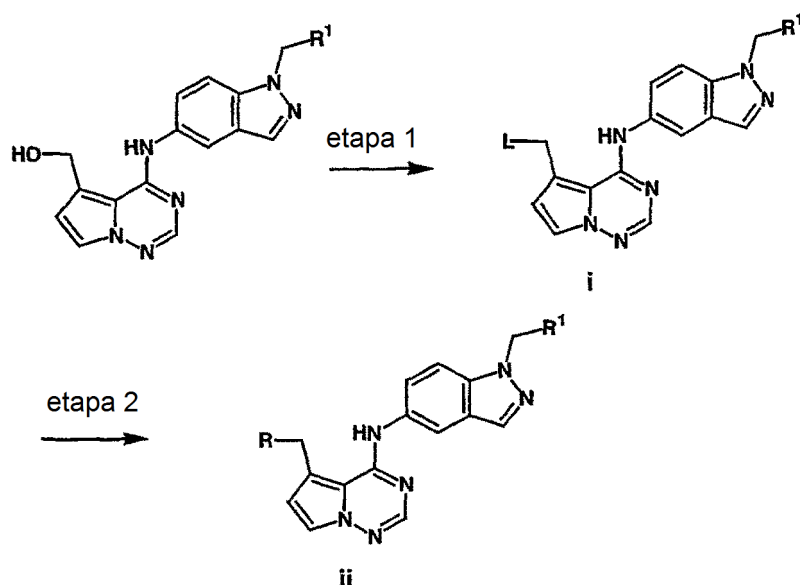
**Esquema 2****Etapa 1**

El compuesto **vii** ( $R = SR^2$ ) del **Esquema 1** puede oxidarse para dar el sulfóxido, **i** ( $n = 1$ ), o la sulfona, **i** ( $n = 2$ ), del **Esquema 2** por tratamiento con la cantidad apropiada de un agente de oxidación, tal como ácido m-cloroperbenzoico.

20

**Etapa 2**

El derivado de 5-aminometilo **ii** se obtiene calentando el sulfóxido **i** ( $n = 1$ ) o la sulfona ( $n = 2$ ) en presencia de un exceso de un alcohol o una amina primaria o secundaria.

**Esquema 3**

en el que L = grupos saliente

**Etapa 1**

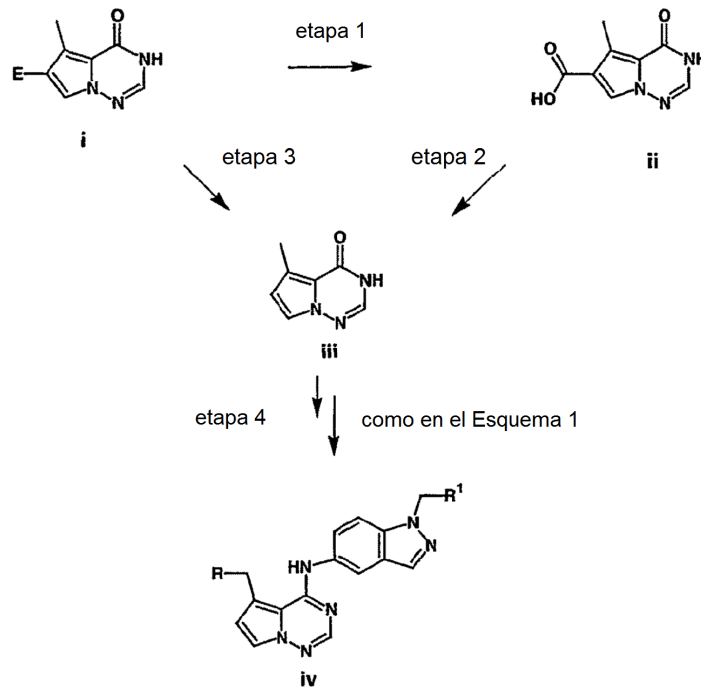
- 5 El grupo alcohol en el compuesto vii (R = OH) del Esquema 1 puede convertirse en un grupo saliente como en el compuesto i del Esquema 3. Pueden introducirse una diversidad de grupos salientes, por ejemplo, el tratamiento con cloruro de tionilo proporciona el cloruro i (L = Cl), el tratamiento con metanosulfónico anhídrido y diisopropilamina proporciona el metanosulfonato i (L = OSO<sub>2</sub>Me), la esterificación con anhídrido acético en presencia de diisopropilamina proporciona el acetato i (L = OAc).

**10 Etapa 2**

Para grupos salientes muy reactivos, tales como cloruro o sulfonato, i se convierte directamente en el compuesto ii del Esquema 3 por reacción con un alcohol o una amina primaria o secundaria en presencia de una base, tal como diisopropilamina sin el aislamiento de i. Para grupos salientes menos reactivos, tales como carboxilatos, i se calienta con alcoholes o aminas primarias o secundarias en presencia de una base, tal como diisopropilamina para dar ii.

15

**Esquema 4**



en el que E = grupo éster

**Etapa 1**

- 5 El éster del ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico i (véase el documento WO 00/71129, incorporado en el presente documento por referencia) puede saponificarse por tratamiento con una base, tal como una solución acuosa de LiOH y después acidificarse por tratamiento con un ácido, tal como HCl para dar el ácido carboxílico ii del Esquema 4.

**Etapa 2**

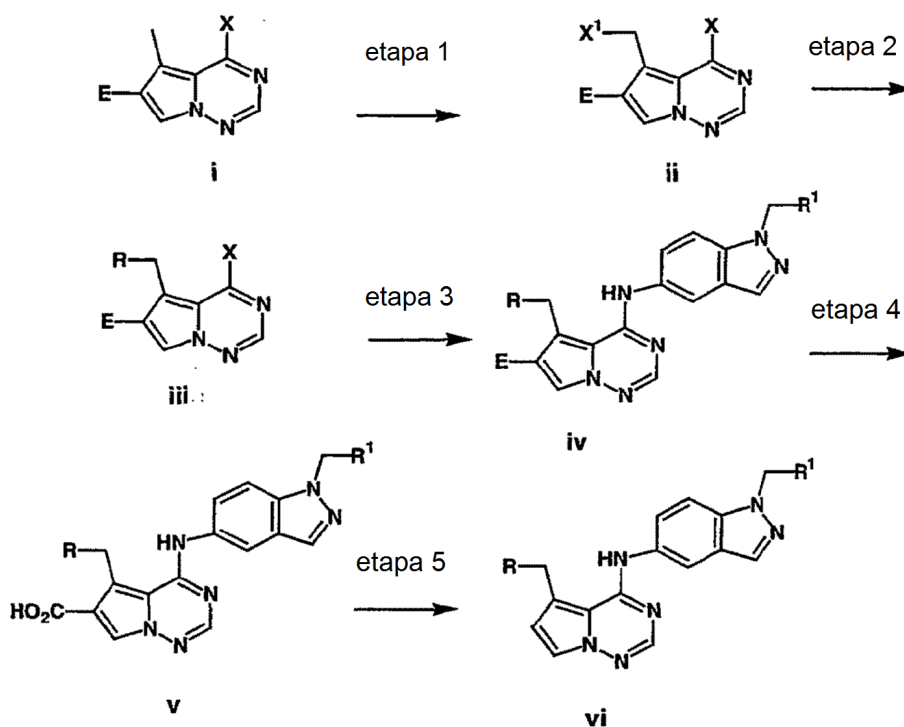
- 10 El ácido carboxílico ii se descarboxila para dar la 6H-pirrolotriazin-4-ona iii. Esto puede realizarse en una diversidad de condiciones, por ejemplo, calentando una mezcla de ii en H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% a 110 °C.

**Etapa 3**

El éster i puede convertirse directamente en iii, por ejemplo, calentando una mezcla de i en H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% a 110 °C.

**Etapa 4**

- 15 La 6H-pirrolotriazin-4-ona iii puede convertirse en iv como se ha descrito en el Esquema 1.

**Esquema 5**

en el que E es un grupo éster y X y X<sup>1</sup> son halógeno

**Etapa 1**

- 5 La halogenación del grupo 5-metilo del éster del ácido 4-halo-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico i (véase el documento WO 00/71129, incorporado en el presente documento por referencia) puede realizarse por tratamiento de i con un agente de halogenación, tal como una N-bromosuccinimida o cloruro de sulfuro. La reacción se realiza en una atmósfera inerte, tal como N<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como peróxido de dibenzoilo o 2,2'-azobisisobutironitrilo, o la irradiación proporciona la 4-halo-5-halometil-pirrolotriazina ii del Esquema 5.

**Etapa 2**

El tratamiento de ii con un tiol, un alcohol, una amina primaria o una amina secundaria en presencia de una base, tal como NaHCO<sub>3</sub> o trietilamina en un disolvente, tal como acetonitrilo proporciona el intermedio iii.

**Etapa 3**

- 15 El tratamiento de iii con un derivado de 5-amino-indazol sustituido en presencia de una base, tal como NaHCO<sub>3</sub> o trietilamina en un disolvente, tal como acetonitrilo proporciona iv.

**Etapa 4**

El éster iv puede saponificarse por tratamiento con una base, tal como una solución acuosa de LiOH y después acidificarse por tratamiento con un ácido, tal como HCl para dar el ácido carboxílico v del Esquema 5.

**Etapa 5**

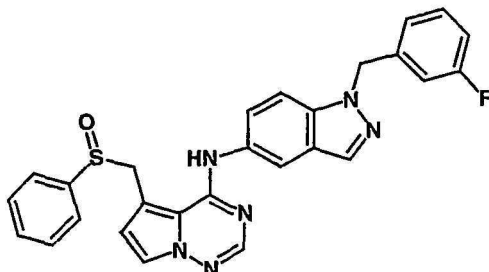
- 20 El ácido carboxílico v del Esquema 5 se descarboxila por calentamiento para dar el producto final vi.

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

- 25 A continuación, la invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferidas de la invención. Todas las temperaturas son en grados Celsius (°C) a menos que se indique otra cosa. "Tiempo de Ret. de HPLC" es el tiempo de retención de HPLC que se obtuvo en las siguientes condiciones: tipo de columna y longitud, tiempo de gradiente [a menos que se indique otra cosa, todos los gradientes

comenzaron con el 100% del disolvente A (MeOH al 10%, H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%) y finalizaron con el 100% del disolvente B (MeOH al 90%, H<sub>2</sub>O al 10%, TFA al 0,1%), caudal (ml/min). La detección UV siempre se realizó a 220 nM.

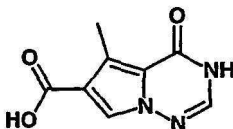
### Ejemplo 1



5

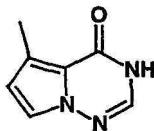
(5-Bencenosulfonilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencilo), 1H-indazol-5-il]-amina

A. Preparación de ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico



10 Se añadió una solución de LiOH (25 g, 10 equiv.) en agua (416 ml) a una solución de éster metílico del ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (23,0 g, 0,104 mol) en una mezcla de THF (1,2 l) y MeOH (0,4 l). Esto se calentó a 65 °C durante 20 h y después se concentró al vacío, dando aproximadamente 200 ml. Se añadió agua (400 ml) y el pH se ajustó a 4 usando HCl acuoso conc. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó, dando el ácido (18,2 g, 90%). RMN <sup>1</sup>H (MeOH-D<sub>4</sub>) δ 2,67 (s, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (s, 1H). Tiempo de Ret. de HPLC: 0,97 min (YMC C18 S5, columna de 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

15 B. Preparación de 5-Metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona



20 Procedimiento I: Una suspensión de ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (18,1 g, 93,7 mmol) en H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ac. al 85% (250 ml) se calentó a 110 °C durante 3,5 h. Después de enfriar a TA, se añadió hielo agua (500 ml) y el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó. Esto proporcionó 5,8 g del producto en forma de un sólido de color pardo. Se obtuvieron 4,1 g más (un total de 9,9 g, 71%) de producto por extracción del filtrado con DCM (4 x 500 ml), por secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y por la eliminación del disolvente. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,54 (s, 3H), 6,35 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,42 (s, 1H), 9,52 (s a, 1H); Tiempo de Ret. de HPLC: 1,17 min (YMC C18 S5, columna de 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

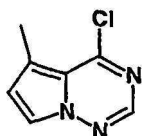
25 Procedimiento II: Una suspensión de éster metílico del ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (5,81 g, 0,028 mol) en H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso al 85% (60 ml) se calentó a 110 °C durante 6 h. Después de enfriar a TA, se añadió hielo (120 g) y el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó, proporcionando el producto (3,47 g, 83%).

30 Procedimiento III: Se añadió lentamente una solución de éster metílico del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (4,59 g, 33 mmol) en DMF seca (100 ml) a una suspensión enfriada con hielo de NaH (1,72 g, dispersión al 60% en aceite, 1,3 equiv.) en DMF seca (300 ml). Después de 30 min, se añadió en una porción de O-(2,4-dinitro-fenil)-hidroxilamina (1,53 g, 1,1 equiv.) y la reacción se dejó en agitación en el baño de hielo durante 1 h. Después de 0,5 h, se retiró del baño y se diluyó con salmuera. Esto se extrajo con EtOAc (3 veces), los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y los disolventes se retiraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (gradiente de elución con hexano que contenía EtOAc del 5 al 20%), dando éster metílico del ácido 1-amino-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (2,96 g, 58%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-D<sub>4</sub>) δ 2,25 (s,

35

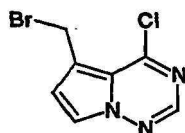
3H), 3,81 (s, 3H), 5,83 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 2 Hz); EM: 155 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 0,97 min (YMC Exterra ODS S7 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min). Una mezcla de este 1-amino-pirrol (2,96 g, 19,2 mmol) en formamida (30 ml) se calentó a 165 °C durante 10 h. Después de enfriar a TA, éste se diluyó con agua fría, el precipitado se recogió y se lavó con agua fría seguido de una mezcla de Et<sub>2</sub>O y hexano (6:4). Esto dio 5-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (1,83 g, 64%) en forma de un sólido de color pardo.

#### C. Preparación de 4-Cloro-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina



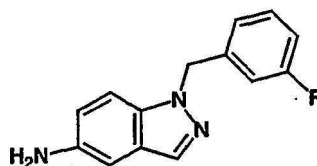
Una suspensión de 5-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (2,57 g, 17,2 mmol) en POCl<sub>3</sub> (28 ml) se calentó a 100 °C durante 40 min. El exceso de reactivo se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (300 ml). Esto se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM como eluyente proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (2,38 g, 82%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,63 (s, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,05 (s, 1H).

#### D. Preparación de 5-Bromometil-4-cloro-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina



Una solución de 4-cloro-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina (2,32 g, 14,0 mmol) en CCl<sub>4</sub> (140 ml) se roció con N<sub>2</sub> durante 20 min. Se añadieron N-bromosuccinimida (2,60 g, 1,05 equiv.) y peróxido de benzoilo (60 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a TA, la succinimida se retiró por filtración. El disolvente se retiró del filtrado y el residuo se sometió a cromatografía rápidamente en una columna corta de gel de sílice usando DCM como eluyente. Esto proporcionó el compuesto de 5-bromometilo en forma de un sólido de color amarillo (2,49 g, 74%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,96 (s, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,21 (s, 1H).

#### E. Preparación de 1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamina



Una mezcla de 5-nitro-1H-indazol (8,15 g, 50 mmol), cloruro de m-fluoro-bencilo (7,95 g, 1,1 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,59 g, 1,1 equiv.) y KI (8,47 g, 1,02 equiv.) en DMF seca (75 ml) se calentó a 70 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, se añadió lentamente agua (75 ml), dando un precipitado que consistió en aproximadamente una mezcla 1 con respecto a uno de isómeros [Tiempo de Ret. de HPLC: 1,92 (isómero 1-sustituido) frente a 2,03 (isómero 2-sustituido) YMC C18 S5 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min]. Esto se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se cristalizó dos veces en acetona/agua, proporcionando el 1-(3-fluoro-bencil)-5-nitro-1H-indazol deseado (4,47 g, 33%). Una suspensión de este material (3,00 g, 11,1) y Pd al 10%/C (3,00 g) en EtOH (21 ml) se mantuvo en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 24 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó, dejando el producto en forma de un sólido (2,4 g, 90%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,61 (s a, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,81- 7,85 (m, 7H), 7,85 (s, 1H); EM: 242 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,03 min (YMC Xterra ODS S7, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

#### F. Preparación de (5-Bencenosulfonilmetil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina

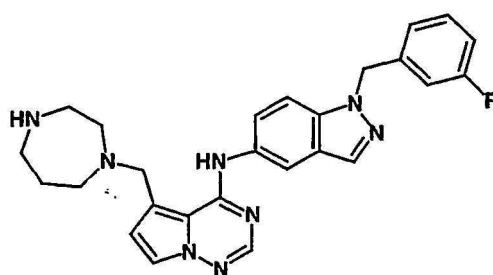
Una solución de 5-bromometil-4-cloro-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina (850 mg, 3,46 mmol) en DCM (30 ml) se roció con N<sub>2</sub> durante 0,5 h y después se puso en un baño a -20 °C. Se añadieron tiofenol (384 µl, 1,0 equiv.) y diisopropiletilamina (605 µl, 1,0 equiv.) y la reacción se mantuvo a -20 °C durante 3 h. Después de calentar a TA, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró. Al residuo se le añadieron 1,2-

5 dicloroetano (10 ml), n-butanol (10 ml) y 1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamina (750 mg, 0,9 equiv.) y esta mezcla se calentó a 85 °C durante 2,5 h. Los disolventes se retiraron, el residuo se recogió en DCM, se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando DCM que contenía MeOH del 0 al 2% como eluyente proporcionó [1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-

10 (5-fenilsulfanilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina (957 mg, 58%) en forma de una espuma. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,48 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,8 - 7,0 (m, 3H), 7,2 - 7,6 (m, 9H), 7,95 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,88 (s, 1H); EM: 481 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,87 min (YMC S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min). Esto se disolvió en cloroformo (25 ml), se enfrió en un baño de hielo y se añadió en pequeñas porciones ácido m-cloro-perbenzoico (500 mg, del 57 al 80%, 1 equiv.) durante 15 min.

Después de 1 h, la reacción se lavó con una solución acuosa al 10% de NaHSO<sub>3</sub>, una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (tres veces) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente dejó el producto en forma de una espuma (957 mg, 95%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,28 (d, 1H, J = 14 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 14 Hz), 5,60 (s, 2H), 6,13 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,8-7,6 (m, 11H), 7,71 (dd, 1H, J = 2, 9 Hz), 7,98 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2 Hz); EM: 497 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,67 min (YMC S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

### 15 Ejemplo 2



### (5-[1,4]Diazepan-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina

Una mezcla de (5-bencenosulfanilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (50 mg, 0,101 mmol) y homopiperazina (300 mg, 30 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 135 °C durante una noche. La mezcla de reacción se recogió en DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contenía MeOH al 5%) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma (39 mg, 82%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,85 (m, 2H), 2,96 (m, 8H), 3,91 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,50 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,8-7,6 (m, 7H), 7,89 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 1 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 2 Hz); EM: 471 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,09 min (YMC Xterra ODS S7, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

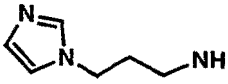

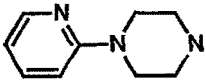
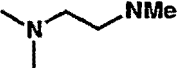
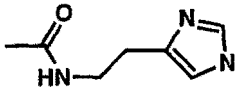

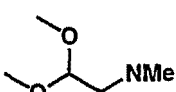
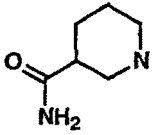
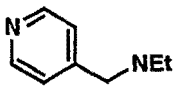
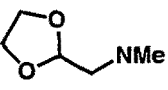
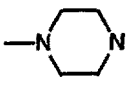
### Ejemplos 3 a 73

Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el Ejemplo 2.

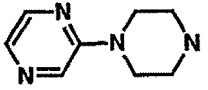
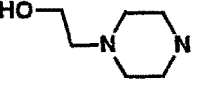
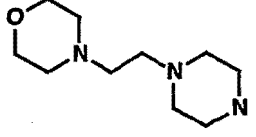
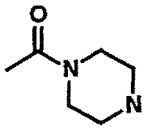
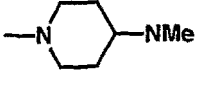
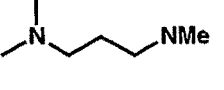
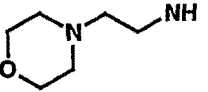
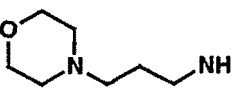
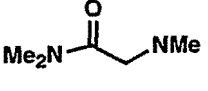

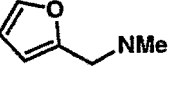
Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
3		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-(5-imidazol-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina	1,21



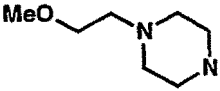

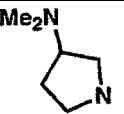

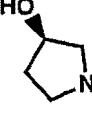
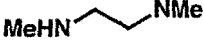
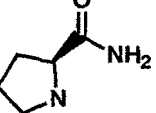
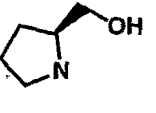
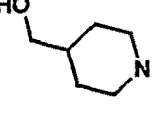
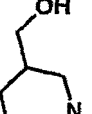
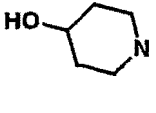
(cont.)

Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
4		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-amina	1,12
5		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-[(2-ciano-etil)-metil-amino]-metil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina	1,29
6		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-amina	1,17
7		N-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-N, N,N-trimetil-etano-1,2-diamina	1,17
8		N-[2-(1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-1H-imidazol-4-il)-etil]-acetamida	1,22
9		2-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-metil-amino)-etanol	1,20
10		(5-[(2,2-Dimetoxi-etil)-metil-amino]-metil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,32
11		amida del ácido 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidina-3-carboxílico	1,23
12		{5-[(Etil-piridin-4-ilmetil-amino)-metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,29
13		{5-[(1,3-Dioxolan-2-ilmetil)-metil-amino]-metil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,30
14		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-amina	1,14

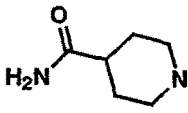
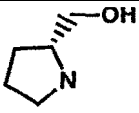
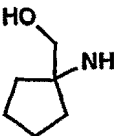
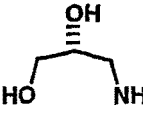
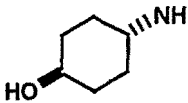
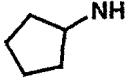
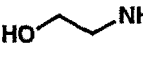
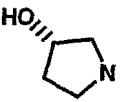
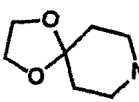
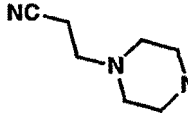
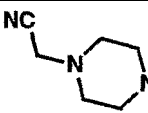
(cont.)

Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
15		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,35
16		2-(4-(4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-piperazin-1-il)-etanol	1,12
17		2-(4-(4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-piperazin-1-il)-etanol	1,12
18		1-(4-(4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-piperazin-1-il)-etanona	1,22
19		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-metil]-pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina	0,97*
20		N-(4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-N, N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina	0,95*
21		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina	1,13
22		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-[(3-morfolin-4-il-propilamino)-metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina	1,11
23		2-((4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-metil - amino)-N,N-dimetil-acetamida	1,19
24		[5-(2,5-Dihidro-pirrol-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,32
25		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-[(furan-2-ilmetil-metil-amino)-metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina	1,46

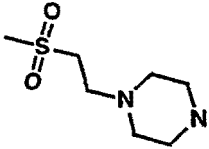
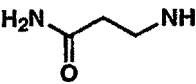
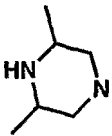

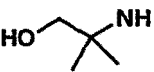
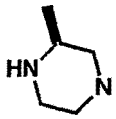
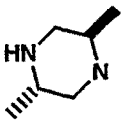
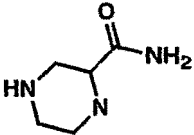
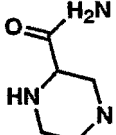
(cont.)

Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
26		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-pirrolo[2,1f][1,2,4]triazin-4-il}-amina	1,23
27		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-amina	1,31
28	 racémico	[5-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,21
29		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-amina	1,20*
30		1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-{3R}-pirrolidin-3-ol	1,10*
31		N-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina	0,98*
32		Amida del ácido 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-{2S}-pirrolidina-2-carboxílico	1,11*
33		(1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-{2S}-pirrolidin-2-il)-metanol	1,11*
34		(1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidin-4-il)-metanol	1,26
35	 racémico	(1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidin-3-il)-metanol	1,28
36		1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidin-4-ol	1,10*

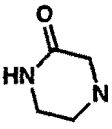
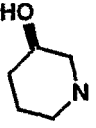
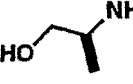
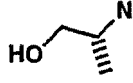
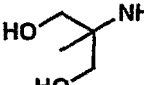
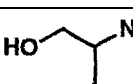
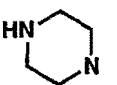

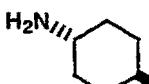
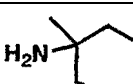
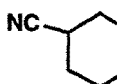
(cont.)

Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
37		Amida del ácido 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico	1,24
38		(1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-(2R)-pirrolidin-2-il)-metanol	1,11*
39		[1-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-amino)-ciclopentil]-metanol	1,43
40		(2R)-3-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-amino)-propano-1,2-diol	1,25
41		Trans-4-({4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-amino)-ciclohexanol	1,30
42		(5-Ciclopentilaminometil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,46
43		2-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-amino)-etanol	1,24
44		1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-(3S)-pirrolidin-3-ol	1,27
45		[5-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,35
46		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-ilmetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,01*
47		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(4-cianometil-ciclohexilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,30

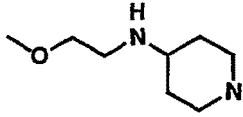
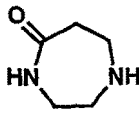
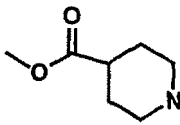
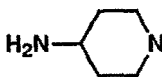
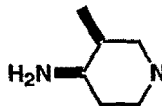
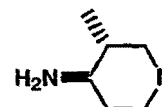
(cont.)

Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
48		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-[4-(2-metanosulfonyl-etil)-piperazin-1-ilmetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,22
49		3-((4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-amino)-propionamida	1,26
50	 mezcla diastereomérica	[5-(3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,06*
51		[5-(2,5-Diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,17
52		2-((4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-amino)-propan-2-ol	1,35
53		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-((3S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,02*
54		[5-(Trans-2,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,27
55	 racémico	Amida del ácido 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperazina-2-carboxílico	1,07
56	 racémico	Amida del ácido 4-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperazina-2-carboxílico	1,17

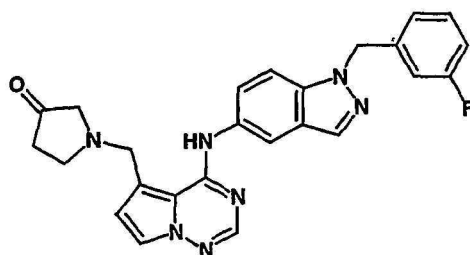
(cont.)

Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
57		4-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperazin-2-ona	1,24
58		1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]}-(3R)-piperidin-3-ol	1,29
59		(2S)-2-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-amino)-propan-1-ol	1,26
60		(2R)-2-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-amino)-propan-1-ol	1,26
61		2-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-amino)-2-metil-propano-1,3-diol	1,25
62		2-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-amino)-propano-1,3-diol	1,21
63		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(5-piperazin-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amina	1,02
64		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,92
65		N-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-transciclohexano-1,4-diamina	1,09**
66		[5-(4-Amino-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	0,99*
67		1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperidin-4-carbonitrilo	1,28

(cont.)

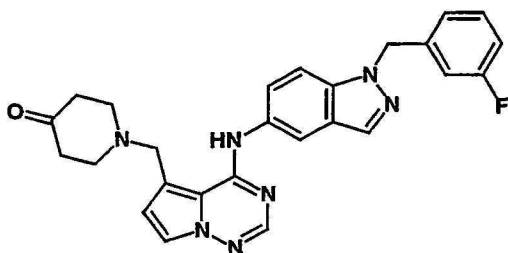
Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
68		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-[4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-ilmetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-amina	1,30
69		1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-[1,4]diazepan-5-ona	2,05***
70		éster metílico del ácido 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidina-4-carboxílico	1,41
71		[5-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,03*
72		(±)-[5-(cis-4-Amino-3-metil-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,08*
73		(±)-[5-(trans-4-Amino-3-metil-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,31

A menos que se indique otra cosa, los Tiempos de Retención de HPLC se determinaron usando una columna YMC Xterra ODS S7 de 3,0 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 2 minutos y un caudal de 5 ml/min. Los Tiempos de Retención de HPLC marcados con un "\*" se determinaron usando una columna YMC S7 C18 de 3,0 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 2 minutos y un caudal de 5 ml/min, con "\*\*\*" se determinaron usando una columna YMC ODS-A S7 C18 de 3,0 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 2 minutos y un caudal de 5 ml/min, y aquellos con "\*\*\*\*" se determinaron usando una columna YMC ODS-A C18 S5 4,6 x 33 mm con un tiempo de gradiente de 4 minutos y un caudal de 4 ml/min

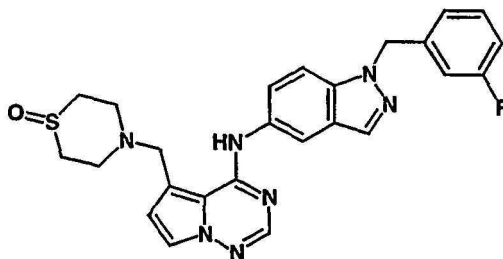
**Ejemplo 74****1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-pirrolidin-3-ona**

- 5 Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (3,2 mg, 0,1 equiv.) a una suspensión agitada de 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-(3R)-pirrolidin-3-ol (42 mg, 0,092 mmol), N-óxido de

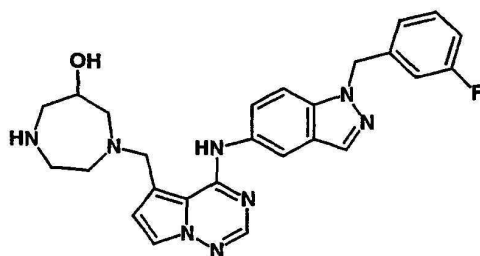
- 5 N-metilmorfolina (16 mg, 1,5 equiv.), se secó, se espolvorearon 4 Å de tamices moleculares (100 mg) en DCM seco en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 0,75 h, la suspensión de color verde oscuro se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente. La retirada del disolvente de las fracciones que contenían el producto seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice empleando un gradiente de elución con mezclas de hexano que contenía EtOAc del 30 al 50%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (26 mg, 61%). EM: 456, (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,28 min (YMC Xterra ODS S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

**Ejemplo 75**10 **1-(4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-piperidin-4-ona**

- Una solución de [5-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (54 mg, 0,105 mmol) en una mezcla de THF (1 ml) y HCl ac. 1 N (1 ml) que contenía 16 gotas de HCl conc. se dejó en agitación a TA durante 7 días. La reacción se diluyó con DCM y se neutralizó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Después del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), el disolvente se retiró, dejando el compuesto del título en forma de un aceite (19 mg, 39%). EM: 488 (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 2,35 min (YMC Xterra ODS S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 5 min (el componente B varió del 20 al 60%), 5 ml/min).

**Ejemplo 76****[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(1-oxo-1λ<sup>4</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

- 20 Una solución de [1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina (46 mg, 0,096 mmol) en cloroformo (2 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (26 mg, 65%, 1 equiv.) durante 12 min. Después de 1 h, la reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con una solución ac. al 6% de NaHSO<sub>3</sub>, una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró y la purificación por cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice que emplea un gradiente de con DCM que contenía MeOH del 0 al 5%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (13 mg, 27%). EM: 490 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,62 min (YMC S5 C18, columna de 4,60 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

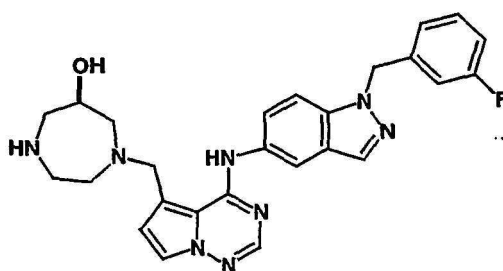
**Ejemplo 77**



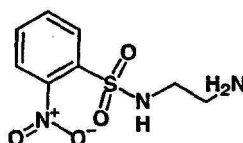
**(1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-(±)-[1,4]diazepan-6-ol**

Una mezcla de (5-bencenosulfonilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4,il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (397 mg, 0,8 mmol) y [1,4]diazepan-6-ol (417 mg, 4,5 equiv, Saari y col., J. Org. Chem., 1971, 36, 1711) en DMSO seco (1,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 140 °C durante 11 h. Esto se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (4 mm de placa sobre gel de sílice; gradiente de elución con DCM que contenía del 0 al 3% de una solución 2 N de NH<sub>3</sub> en MeOH) dio el compuesto del título en forma de un sólido (242 mg, 62%), EM: 487 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 0,96 min (columna Xterra S7 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

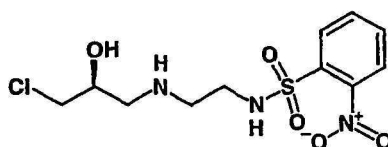
El material racémico pudo separarse sobre una columna Chiralpak AD 4,6 x 250 mm, eluyendo con dietil-amina al 0,05% en EtOH durante 25 min con un caudal de 0,7 ml/min). Los enantiómeros S y R tenían tiempos de retención de 16,20 y 18,90 min respectivamente. El enantiómero R se sintetizó como se describe a continuación.

**Ejemplos 78****1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-(6R)-[1,4]diazepan-6-ol**

15

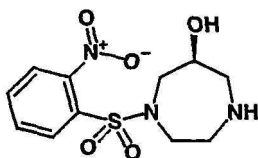
**A. Preparación de N-(2-Amino-etil)-2-nitro-bencenosulfonamida**

Se añadió una solución de etileno diamina (268 ml, 20 equiv.) en DCM (400 ml) a una solución enfriada con hielo de cloruro de o-nitrobenzeno sulfonilo (44,4 g, 0,2 mol) en DCM (200 ml) durante 1 h. La concentración en el evaporador rotatorio dejó un aceite que se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La eliminación de los disolventes seguido de cromatografía sobre gel de sílice (etapa de gradiente de elución con DCM que contenía MeOH al 0, 5, 10, 20, 30%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (37,2 g, 76%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 2,82 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,10 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 7,73 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,11 (m, 1H); EM: 246 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 0,39 min (columna YMC Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

**B. Preparación de N-[2-((2S)-3-Cloro-2-hidroxi-propilamino)-etil]-2-nitro-bencenosulfonamida**

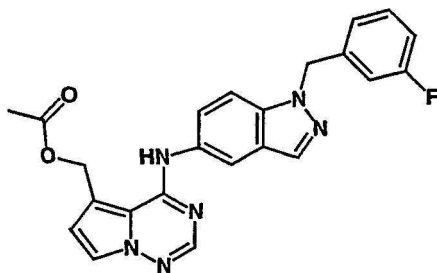
Se añadió S-(+)-epiclorohidrina (5,92 ml, 0,5 equiv.) a una suspensión de N-(2-aminoetil)-2-nitro-bencenosulfonamida (37,2 g, 0,152 mol) y MgSO<sub>4</sub> (9,1 g, 0,5 equiv.) en MeOH seco (38 ml) a TA. Después de 8 h, el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró. La cromatografía sobre gel de sílice (etapa de gradiente de elución con DCM que contenía MeOH al 0, 1, 1,5, 2, 2,5, 3%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (20,73 g, 81%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 2,59 - 2,76 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,17 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,53 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,79 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,13 (m, 1H); EM: 338 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 0,67 min

(columna YMC Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 3 min, 4 ml/min).



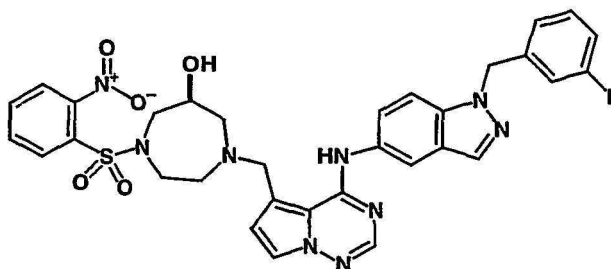
### C. Preparación de 1-(2-Nitro-bencenosulfonyl)-(6S)-[1,4]diazepan-6-ol

5 Una suspensión de N-[2-({2S}-3-cloro-2-hidroxi-propilamino)-etil]-2-nitrobenzenosulfonamida (20,73 g, 61,4 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (73 g, 3 equiv.) en acetonitrilo seco (600 ml) en una atmósfera de  $\text{N}_2$  se calentó a 60 °C durante 6,5 h. El sólido se retiró por filtración y después el disolvente se retiró del filtrado. El residuo se repartió entre DCM (400 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se retiró. La cromatografía sobre gel de sílice (etapa de gradiente de elución con DCM que contenía: MeOH al 0, 1, 2, 3,%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (5,68 g, 31%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2,3 (s a, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 7,68 (m, 3H), 8,00 (m, 1H); EM: 302 (M+H+); Tiempo de Ret. de HPLC: 0,56 min (columna YMC Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 3 min, 4 ml/min).



### D. Preparación de 4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil éster del ácido acético

15 Se añadieron una solución de 5-bromometil-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina en bruto (15,3 g, 0,062 mol) en EtOAc (300 ml) y enfriada en un baño de hielo en una atmósfera de  $\text{N}_2$  y ácido acético (17,8 ml, 5 equiv.) seguido de diisopropiltilamina (54,3 ml, 5 equiv.). El recipiente de reacción se retiró del baño y se agitó durante 18 horas a TA. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado resultante se diluyó con hexano (250 ml). Esto se lavó con agua (2 x 125 ml), una solución saturada de NaCl (50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío, dando un aceite viscoso de color pardo que solidificó después de un periodo de reposo. Se obtuvo una muestra de 4-cloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil éster del ácido acético puro por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución con EtOAc del 0 al 30% en hexano) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,09 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 7,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,09 (s, 3H). Después, se disolvió 4-cloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil éster del ácido acético en bruto en acetonitrilo (300 ml) y se trató con bicarbonato sódico (26,2 g, 5 equiv.) y (18,1 g, 1,2 equiv.). Después de agitar a TA durante 20 h, la mezcla se concentró al vacío y disolvió en DCM (500 ml). Esto se lavó con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido de color oscuro. Esto se cristalizó en acetonitrilo, dando 10 g del compuesto del título. Las aguas madre se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano al 70%/EtOAc, dando 8 g más del material puro (rendimiento global, 67%): RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,16 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,90 (m a, 2H), 7,35 - 7,22 (m a, 3H), 7,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,42 (s, 1H); EM: 431 (M + H+); Tiempo de Ret. de HPLC = 2,59 min (columna YMC Xterra 4,5 x 50 mm S7 C 18, gradiente de 3 min, 4 ml/min).



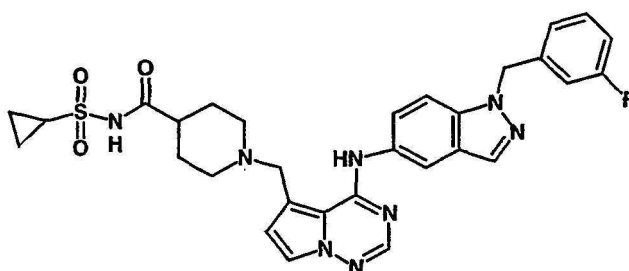
**E. Preparación de 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-4-(2-nitro-bencenosulfonil)-(6S)-[1,4]diazepan-6-ol**

Una mezcla de 4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil éster del ácido acético (860 mg, 2 mmol), 1-(2-nitro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-6R-ol (602 mg, 2 mmol) y diisopropiletilamina (0,522 ml, 3 mmol, 1,5 equiv.) en acetonitrilo seco (4 ml) en un recipiente a presión se calentó a 102 °C durante 17 horas. Después de la retirada del disolvente, el residuo se recogió en DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución con DCM que contenía NH<sub>3</sub> 2 M del 0 al 2% en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (1,14 g, 85%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,87 - 3,08 (m, 5H), 3,36 - 3,60 (m, 4H), 3,97 - 4,05(m, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,51 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,82 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,21-7,25 (m,1H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,47-7,49 (m,1H), 7,58- 7,66 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 11,02 (s, 1H). EM: 672 (M+H+); Tiempo de Ret. de HPLC: 1,37 min (Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Xterra C18 S7, columna 3,0 x 50 mm C18 S7).

**F. Preparación de 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-(6R)-[1,4]diazepan-6-ol**

Se añadió bencenotiol (54 mg, 2 equiv.) a una suspensión de 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-4-(2-nitrobencenosulfonil)-(6S)-[1,4]diazepan-6-ol (164 mg, 0,244 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (168 mg, 1,22 mmol, 5 equiv.) en 2,5 ml de DMF anhidra en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a TA durante 50 min, el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró. La cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con NH<sub>3</sub> 2 M del 0 al 5% en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (109 mg, 92%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,69 - 2,77 (m, 2H), 2,84 - 3,03 (m, 6H), 3,78 - 3,81 (m, 1H), 3,90 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 3,96 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 5,55 (s, 2H), 6,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,86 - 6,88 (m, 1H), 6,92 - 6,98 (m, 2H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,32 - 7,33 (m, 1H), 7,44 (d, 1H, 2,5 Hz), 7,54- 7,56 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 11,54 (s, 1H). EM: 487 (M+H+); Tiempo de Ret. de HPLC: 18,86 min (columna Chiralpak AD 4,6 x 250 mm, eluyendo con dietilamina al 0,05% en EtOH durante 25 min con un caudal de 0,7 ml/min).

**Ejemplo 79**

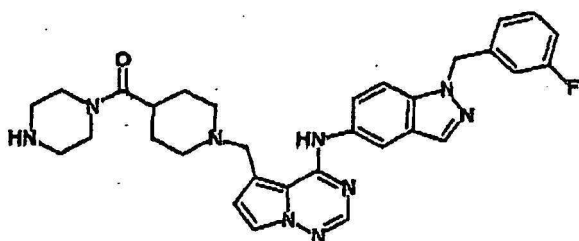


**(1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-piperidina-4-carbonil)-amida del ácido ciclopropanosulfónico**

Se añadió NaOH acuoso (2,1 ml, 1,0 N) a una solución de éster metílico del ácido 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico (352 mg, 0,686 mmol) en una mezcla de MeOH (0,2 ml) y THF (0,2 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se dejó en agitación durante una noche. Se añadió gota a gota HCl acuoso (2,1 ml, 1,0 N) y la reacción se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y los disolventes se retiraron, dejando ácido 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico, en

5 forma de un sólido (329 mg, pureza al 84% por CLEM) que se usó como tal. Se añadió gota a gota una solución del ácido en bruto (100 mg, 0,168 mmol) en THF (2 ml) a una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (33 mg, 0,2 mmol) en THF (0,3 ml) y esto se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a TA, se añadió ciclopropilsulfanamida (82 mg, 0,67 mmol, 4 equiv.) seguido de una solución de DBU (50  $\mu$ l, 0,336 mmol, 2 equiv.) en THF (0,2 ml). La reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con EtOAc (120 ml), se lavó con tampón pH 4,0 (9 ml) y salmuera (5 ml) y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La eliminación del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 1 al 5%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (58 mg, 57%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,98-1,00 (m, 2H), 1,22-1,27 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 4H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,46 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,81-6,97 (m, 3H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,36-7,51 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 11,82 (s a, 1H). EM: 603,7 (M+H+); Tiempo de Ret. de HPLC: 1,21 min (Tiempo de Gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, columna Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18).

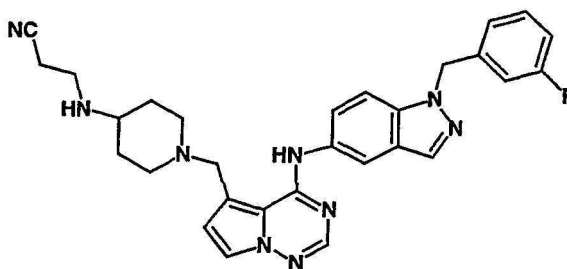
### Ejemplo 80



### 15 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f]triazin-5-ilmetil}-piperidin-4-il}-piperazin-1-il-metanona

Una mezcla de ácido 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil }-piperidina-4-carboxílico en bruto (75 mg, 0,15 mmol), EDC (72 mg, 0,376 mmol) y DMAP (37 mg, 0,3 mmol) en DCM seco (1 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió piperazina (104 mg, 1,2 mmol) y, después de 64 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (1 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 1 al 5%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (11 mg, 13%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67-1,80 (m, 4H), 1,96-2,09 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 1H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,82-2,86 (m, 4H), 3,17-3,20 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 11,87 (a, 1H). EM: 568,67 (M+H+); Tiempo de Ret. de HPLC: 1,03 min (Tiempo de Gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, columna Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18).

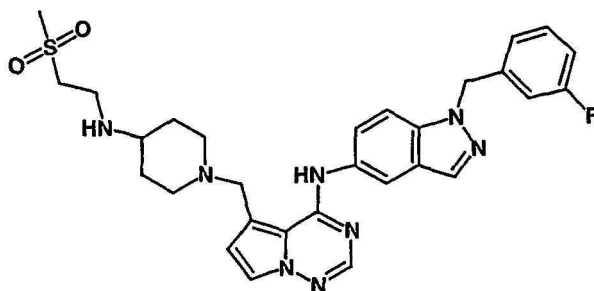
### Ejemplo 81



### 30 3-(1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidin-4-il-amino)-propionitrilo

Se añadió acrilonitrilo (0,2 ml, 30 equiv.) a una solución de [5-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (47 mg, 0,1 mmol) en MeOH (3 ml) a TA. La eliminación del disolvente seguido de cromatografía radial (1 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 2%) proporcionó 40 mg (76%) del compuesto del título en forma de un sólido. EM: 524 (M+H+); Tiempo de Ret. de HPLC: 0,99 min (columna Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

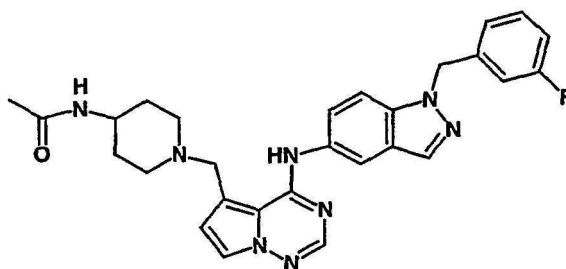
## Ejemplo 82



**[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-[4-(2-metanosulfonil-etilano)-piperidin-1-ilmetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina** **[2,1-**

- 5 Se añadió metil vinil sulfona (0,011 ml, 0,1 mmol) a una solución de [5-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (47 mg, 0,1 mmol) en MeOH (3 ml) a TA. Después de agitar durante una noche, el compuesto del título (54 mg, 94%) se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó. EM: 577 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 0,98 min (columna de Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

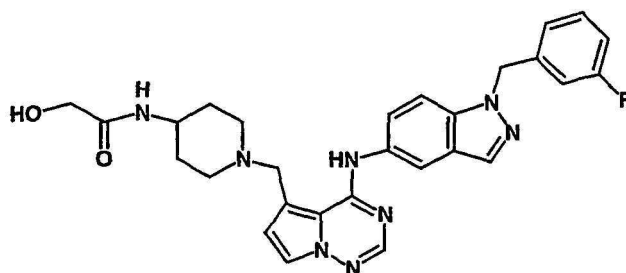
## 10 Ejemplo 83



**N-1-(4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperidin-4-il)-acetamida**

- 15 Se añadió gota a gota anhídrido acético (25  $\mu$ l, 2,3 equiv.) a una mezcla de [5-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (47 mg, 0,1 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21 mg 0,15 mmol) en MeOH (3 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, la reacción se retiró del baño de hielo y la mezcla se dejó en agitación a TA durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se recogió en DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 3%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (41 mg, 80%). EM: 513 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,12 min (columna Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 2 min, 5 ml/min).
- 20

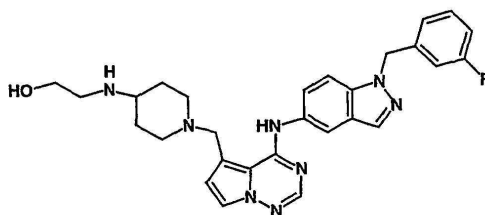
## Ejemplo 84



**N-1-(4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida**

Se añadió gota a gota cloruro de acetoxiacetilo (46 mg, 2 equiv.) a una solución de [5-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (47 mg, 0,1 mmol) (80 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (71  $\mu$ l, 3 equiv.) en DCM seco (3 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0 °C durante 3 h y a TA durante 1 h, se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 2%) proporcionó (1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperidin-4-ilcarbamoil)-metil éster del ácido acético en forma de un sólido (73 mg, 75%). Una solución de este éster en THF (0,4 ml) se trató con NaOH ac. (1 N, 0,38 ml, 3 equiv.). Después de 2 h a TA, se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice empleando un gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 3%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (47 mg, 70%). EM: 529 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,37 min (columna YMC Xterra ODS S7 de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

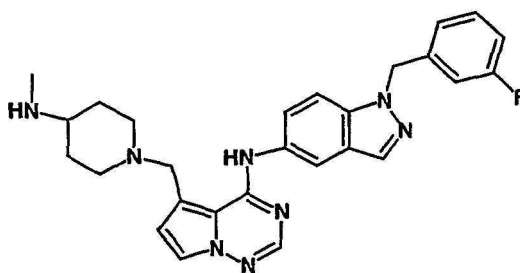
### Ejemplo 85



### 15 2-1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperidin-4-ilamino)-etanol

Una mezcla de [5-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (188 mg, 0,4 mmol) y [1,3]dioxolan-2-ona (352 mg, 10 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 3,5 h. El compuesto del título se aisló por cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 3%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (43 mg, 21%); EM: 515(M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,29 min (columna YMC Xterra ODS S7 de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

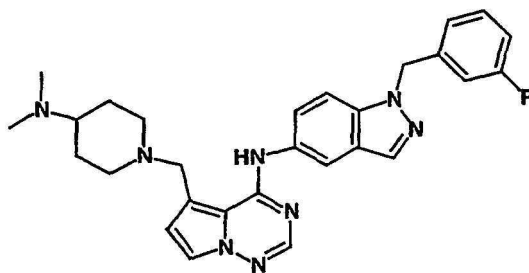
### Ejemplo 86



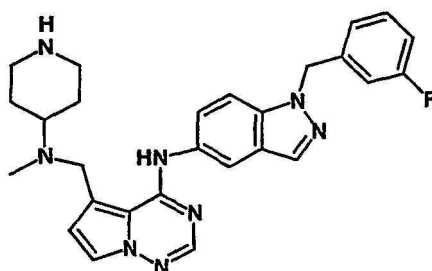
### 25 [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(4-metilamino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina

Una mezcla de (5-bencenosulfonilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (200 mg, 0,4 mmol) y 4-amino-piperidina (1,2 g, 30 equiv.) en un vial se puso en un reactor de microondas (Personal Chemistry's Smith Creator) y se irradió a 150 °C durante 20 min. A la mezcla anterior se le añadió formiato de etilo (3 ml) y la irradiación continuó a 135 °C durante 30 min. La concentración de la mezcla de reacción seguida por purificación por HPLC preparativa proporcionó N-(1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil]-piperidin-4-il)-formamida (71 mg, 36%). Esto se disolvió en THF seco (0,3 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada de LiAlH<sub>4</sub> (1 M en éter, 0,57 ml, 4 equiv.). Se añadió lentamente agua (0,5 ml) después de 20 h y el compuesto del título (16 mg, 23%) se aisló por HPLC preparativa. EM: 485 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,02 min (columna Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

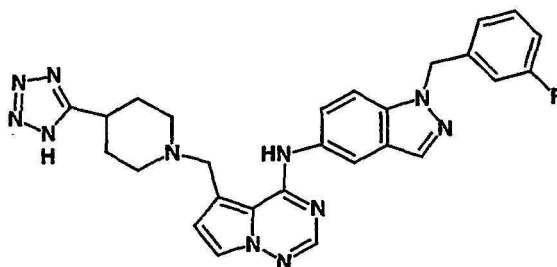
35

**Ejemplo 87****[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina**

Se añadió cianoborohidruro sódico (5 mg, 2 equiv.) a una solución de [5-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (20 mg, 0,042 mmol), ácido acético (3  $\mu$ l) y formaldehído al 37% (7  $\mu$ l, 2 equiv.) en DCM (0,3 ml) a 0 °C. Después de 0,5 h, la reacción se retiró del baño de hielo, después de 4 h más, se diluyó con DCM y se hizo alcalina con una solución saturada de NaCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró. El compuesto del título (4 mg, 8%) se aisló por HPLC preparativa. EM: 499 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,04 min (columna YMC ODS-A C18 S7 de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

**Ejemplo 88****[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-[(metil-piperidin-4-il-amino)-metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

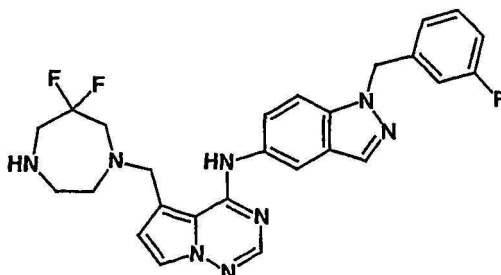
De forma análoga, éster terc-butílico del ácido 4-((4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-amino)-piperidin-1-carboxílico se convirtió en éster terc-butílico del ácido 4-((4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-metilamino)-piperidin-1-carboxílico que se trató con TFA a 0 °C durante 1 h, dando el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento global del 37%). EM: 485 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 0,95 min (columna YMC 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

**Ejemplo 89****[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-{5-[4-(1H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

Una mezcla de 1-(4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil)-piperidina-4-carbonitrilo (145 mg, 0,3 mmol), azida sódica (59 mg, 3 equiv.) y cloruro de amonio (48 mg, 3 equiv.) en DMF (0,6 ml) en un vial cerrado herméticamente se agitó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente seguido de cromatografía radial

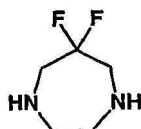
(2 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía NH<sub>3</sub> 2 M del 2 al 7% en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (38 mg, 24%); EM: 524 (M+H<sup>+</sup>); Tiempo de Ret. de HPLC: 1,13 min (columna Xterra 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

### Ejemplo 90



5

### [5-(6,6-Difluoro-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina



#### A. Preparación de 6,6-Difluoro-[1,4]diazepano

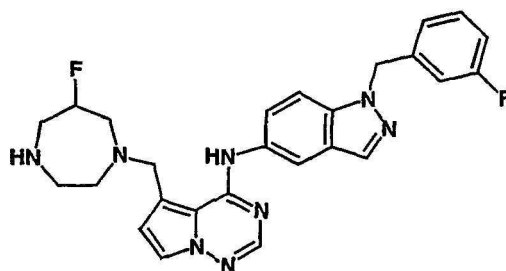
10 Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,75 g, 0,05 equiv.) a una suspensión agitada de 1,4-bis-(tolueno-4-sulfonil)-[1,4]diazepan-6-ol (13 g, 30,7 mmol, Saari y col., J. Org. Chem., 1971, 36, 1711), N-óxido de N-metilmorfolina (5,38 g, 1,5 equiv.) y 4 Å de tamices moleculares picados (20 g) en DCM seco (100 ml). Después de 1,5 h, esto se vertió en una columna corta de gel de sílice y eluyendo con una mezcla de EtOAc al 10% en DCM, dando 1,4-bis-(tolueno-4-sulfonil)-[1,4]diazepan-6-ona (8,9 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,44 (s, 6H), 3,71 (s, 4H), 3,91 (s, 4H), 7,32 (d, 4H, J = 8,1 Hz), 7,65 (d, 4H, J = 8,1 Hz). Una solución de esta cetona (8,9 g, 21,1 mmol) en DCM seco se enfrió en un baño de acetona/hielo seco y se añadió DAST (8,4 ml, 3 equiv.) durante 5 min. La reacción se dejó calentar a TA, después de 20 h, se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota agua para descomponer el exceso de reactivo. El pH de la fase acuosa se ajustó a 10 con una solución ac. de NaOH y se añadió más cantidad de DCM (300 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró. El residuo se cristalizó en acetona/agua, dando 6,6-difluoro-1,4-bis-(tolueno-4-sulfonil)-[1,4]diazepano (6,47 g, 69%) en forma de cristales mullidos de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,44 (s, 6H), 3,41 (s, 4H), 3,68 (t, 4H, J = 12,3 Hz), 7,33 (d, 4H, J = 8,0 Hz), 7,64 (d, 4H, J = 8,0 Hz). Una solución del difluoruro (3,41 g, 7,75 mmol) y fenol (2,9 g, 4 equiv.) en una solución al 30% de HBr en HOAc (50 ml) se calentó a 60 °C durante 6 h. La reacción se concentró y el residuo se suspendió en etanol para depositar la sal bis-HBr de 6,6-difluoro-[1,4]diazepano en forma de un sólido de color castaño (1,82 g, 79%). Esta sal (600 mg, 2,04 mmol) se suspendió en MeOH (10 ml) y se añadió NaOH ac. (0,41 ml, 10 N, 2 equiv.) con agitación. La solución resultante se eluyó a través de un cartucho Varian Mega Bond Elut SCX seguido de 10 ml de MeOH. Se eliminó por elución 6,6-difluoro-[1,4]diazepano del cartucho SCX con 50 ml de una solución 2 N de NH<sub>3</sub> en MeOH. La eliminación de los disolventes dejó esto en forma de un aceite (211 mg, 76%): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,93 (s, 4H), 3,21 (t, 4H, J = 13,9 Hz)

#### 30 B. Preparación de [5-(6,6-Difluoro-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina

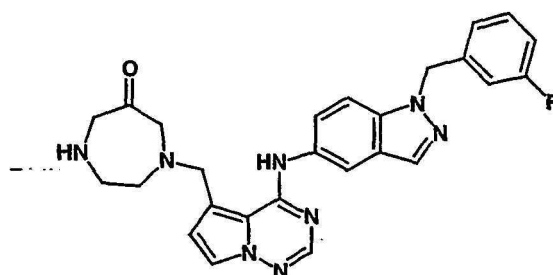
35 Se añadió una solución de anhídrido metanosulfónico (114 mg, 3,2 equiv.) en DCM (0,6 ml) a una solución de {4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-metanol (78 mg, 2 mmol) en DCM seco (1,4 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno seguido de trietilamina (0,140 ml, 5 equiv.). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadieron 6,6-difluoro-[1,4] diazepano (82 mg, 3 equiv.) y 1,2 dicloroetano (2 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de microondas (Personal Chemistry's Smith Creator) y se irradió a 65 °C durante 50 min. La retirada del disolvente seguido por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (29 mg, 29%). EM: 507 (M+H<sup>+</sup>); Tiempo de Ret. de HPLC: 1,47 min (columna YMC Xterra ODS S7 de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

40

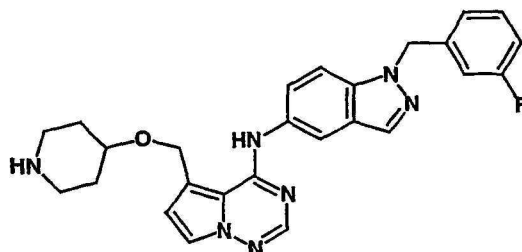


**Ejemplo 91****(±)-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(6-fluoro-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

- 5 Tras el procedimiento de acoplamiento anterior con 6-fluoro-[1,4]diazepano (Ziegler y col., J. Med. Chem., 1990, 33, 142) se proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento del 26%). EM: 489 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,33 min (columna YMC Xterra ODS S7 de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

**Ejemplo 92****10 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-[1,4]diazepan-6-ona**

- La oxidación de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-6-hidroxi-[1,4]diazepano-1-carboxílico como se ha descrito para el **Ejemplo 74** proporcionó éster terc-butílico del ácido 4-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-6-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico que se desprotegió con TFA, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento global del 61%). EM: 485 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,01 min (columna Xterra S7 3,0 x 50 mm S7 C18, gradiente de 2 min, 5 ml/min).
- 15

**Ejemplo 93****[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(piperidin-4-iloximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

- 20 Una suspensión de 5-bromometil-4-cloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (61 mg, 0,25 mmol), éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 10 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (42 mg, 2 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN seco (0,5 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se dejó en agitación a TA durante 3 días. Se añadieron 1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamina (54 mg, 0,9 equiv.) y más cantidad de NaHCO<sub>3</sub> (42 mg, 2 equiv.) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 3%) proporcionó éster terc-butílico del ácido 4-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-
- 25

- 5-ilmetoxi}-piperidina-1-carboxílico en forma de una espuma (47 mg, 33%). Esto se trató con una mezcla de DCM (1,5 ml) y TFA (1 ml) durante 40 min y después los disolventes se retiraron. El residuo se recogió en DCM, se lavó con una solución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 5%) proporcionó la amina pura (11 mg, 29%) en forma de un aceite. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,1-1,3 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 4H), 2,5 -2,6 (m, 2H), 3,0 - 3,1 (m, 2H), 3,44 (d, 2H, J = 7 Hz), 4,85 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,8 - 7,0 (m, 3H), 7,2 - 7,5 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 2 Hz), 9,70 (s, 1H); EM: 486 (M+H) $^+$ ; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,35 min (YMC S7 C18, 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

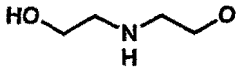
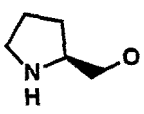
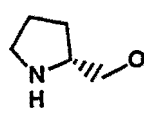
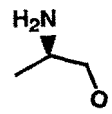
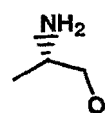
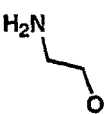
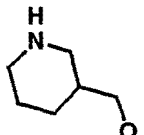
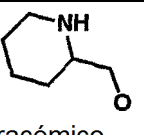
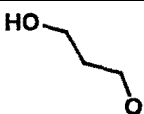
## Ejemplos 94 a 116

- 10 Los siguientes análogos de éter se prepararon usando el procedimiento que se ha descrito para el **Ejemplo 93**. Cuando el alcohol de partida no llevaba un grupo protector Boc, la etapa de desprotección se omitió. Los alcoholes que llevaban un grupo amino primario o secundario fueron los primeros en convertirse en su derivado de N-Boc usando dicarbonato de di-terc-butilo de acuerdo con los procedimientos bibliográficos generales (T. Greene y P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> edición).

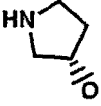
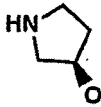
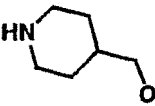
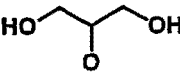
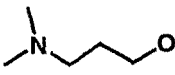

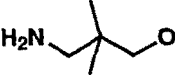

15

Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
94		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(2-metoxi-etoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,33*
95	MeO	[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(5-metoximetil-pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina	2,18**
96		[5-(2-Dimetilamino-etoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,24
97		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(3-imidazol-1-il-propoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,33
98		2-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetoxi}-etanol	1,4
99	 racémico	3-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetoxi}-propano-1,2-diol	1,33

(cont.)

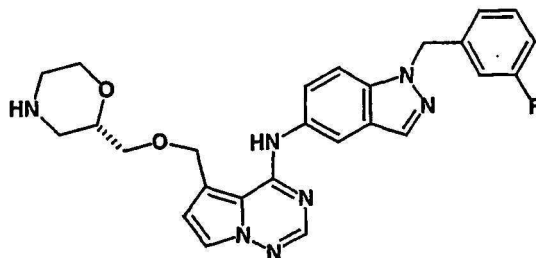
Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
100		2-(2-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetoxi)-etilamino)-etanol	1,25
101		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(2S)-pirrolidin-2-ilmetoximetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,27
102		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(2R)-pirrolidin-2-ilmetoximetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,27
103		[5-((2R)-2-Amino-propoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,33
104		[5-((2S)-2-Amino-propoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,33
105		[5-(2-Amino-etoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,29
106	 racémico	[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(piperidin-3-ilmetoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,34
107	 racémico	[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(piperidin-2-ilmetoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,38
108		3-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetoxi}-propan-1-ol	2,15**

(cont.)

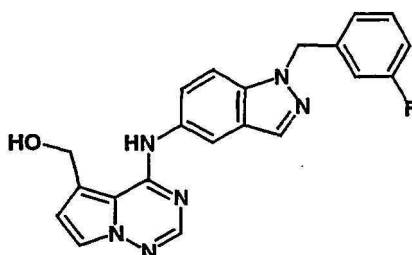
Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
109		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-((3S)-pirrolidin-3-iloximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,24*
110		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-((3R)-pirrolidin-3-iloximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,24*
111		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(piperidin-4-ilmetoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	1,35*
112		2-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetoxi}-propano-1,3-diol	1,41
113		[5-(3-Dimetilamino-propoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,95***
114		[5-(4-Amino-butoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,84****
115		[5-(3-Amino-2,2-dimetil-propoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	2,12***
116		[5-(4-Amino-propoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,98****

A menos que se indique otra cosa, los Tiempos de Retención de HPLC se determinaron usando una columna YMC Xterra ODS S7 de 3,0 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 2 minutos y un caudal de 5 ml/min. Los Tiempos de Retención de HPLC marcados con un "\*" se determinaron usando una columna YMC C18 SF de 3,0 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 2 minutos y un caudal de 5 ml/min; con "\*\*\*" se determinaron usando una columna YMC C18 SF de 4,6 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 3 minutos y un caudal de 4 ml/min; con "\*\*\*\*" en una columna YMC Xterra C18 S5 de 4,6 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 3 min y un caudal de 4 ml/min, con "\*\*\*\*\*" en una columna YMC Xterra C18 S5 de 3,0 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 3 min y un caudal de 4 ml/min.

## Ejemplo 117



**([1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-((2S)-morfolin-2-ilmtoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

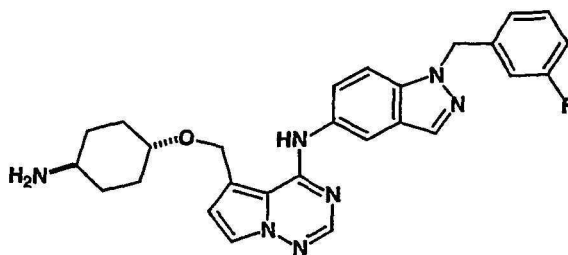


5 **A. Preparación de {4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-metanol**

Una mezcla de 5-bromometil-4-cloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina en bruto (3,69 g, 0,015 moles) y  $\text{NaHCO}_3$  (2,51 g, 2 equiv.) en una mezcla de acetonitrilo (50 ml) y agua (5 ml) se agitó en una atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 3 días. Esto se trató con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después con 1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-ilamina (3,24 g, 0,90 equiv.) y  $\text{NaHCO}_3$  (1 g) y se dejó en agitación durante 18 h a TA. La reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM (100 ml). El filtrado se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice (elución con EtOAc al 30% en hexano) del residuo dio el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (3,78 g, rendimiento del 65%):  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,03 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 3H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,91 (s, 1H); EM: (M+H)+; Tiempo de Ret. de HPLC: 2,38 min (YMC C18 S5, 3,0 x 50 mm, gradiente de 4 min, 4 ml/min).

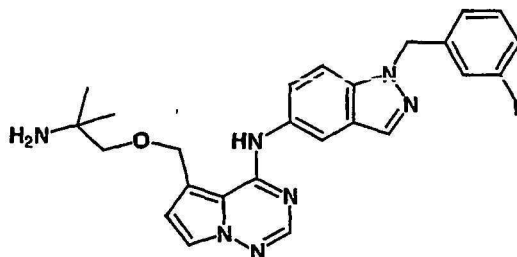
15 **B. Preparación de ([1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-((2S)-morfolin-2-ilmtoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

Se añadió cloruro de tionilo (18  $\mu\text{l}$ , 1,1 equiv.) a una solución de {4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-metanol (80 mg, 0,205 mmol) en DCM seco (4 ml) a TA. Después de 12 min, se añadió éster terc-butílico del ácido (2S)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (65,3 mg, 1,5 equiv, H. Yanagisawa y col., Heterocycles, 1993, 35, 105) seguido de DIPEA (39,5  $\mu\text{l}$ , 1,1 equiv.). Después de 72 h a TA, el disolvente se retiró y la cromatografía sobre gel de sílice del residuo (gradiente de elución con EtOAc del 0 al 50% en hexano) proporcionó éster terc-butílico del ácido 2-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetoximetil}-morfolina-4-carboxílico (60 mg, rendimiento del 50%); EM: 588 (M+H)+; Tiempo de Ret. de HPLC: 2,69 min (Xterra C18 S5, 3,0 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min. Una solución de este material en DCM (2 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con TFA (1 ml). Después de 90 min, los disolventes se retiraron y el residuo se disolvió en DCM. Esto se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , la fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y los disolventes se eliminaron. La purificación por HPLC preparativa y después la cromatografía radial (1 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con  $\text{NH}_3$  del 0 al 3% (2 N en MeOH) en DCM proporcionaron el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 60%):  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,84 - 2,58 (m, 4H), 3,65 - 3,35 (m, 4H), 3,65 - 3,35 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 3H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,58 (s, 1H); EM: 488 (M+H)+; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,65 min (Xterra C18 S5, 3,0 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

**Ejemplo 118**

[trans-5-(4-Amino-ciclohexiloximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina

5 El compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (trans-4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico de una manera similar: EM: 486 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 2,13 min (Xterra C18 S5, 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

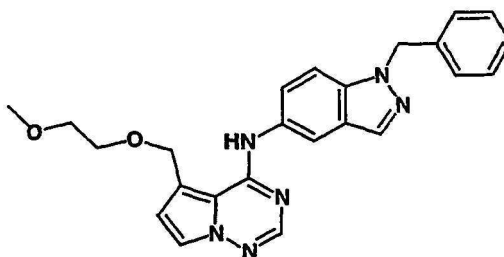
**Ejemplo 119**

**[5-(2-Amino-2-metil-propoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina**

10 Una mezcla de 4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil éster del ácido acético (100 mg, 0,24 mmol), éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-carbámico (156 mg, 3 equiv.) y DIPEA (62  $\mu$ l, 1,5 equiv.) en acetonitrilo seco (0,2 ml) en un vial se puso en un reactor de microondas (Personal Chemistry's Smith Creator) y se irradió durante 10 min a 109  $^{\circ}$ C. El disolvente se retiró, el residuo se recogió en DCM seco (3 ml) y se enfrió a 0  $^{\circ}$ C. Se añadió TFA (3 ml) y después de 1,5 h, los disolventes se retiraron. El residuo se repartió entre  
15 DCM y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró. La purificación por cromatografía radial (1 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con MeOH del 0 al 5% en DCM) dio el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 12%): EM: 460 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,34 min, YMC Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

**Ejemplo 120**

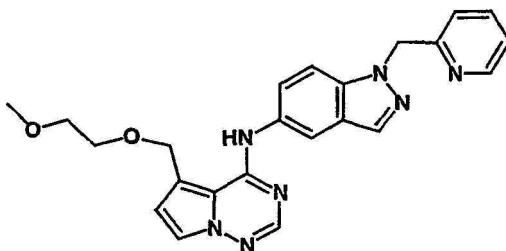
20 **(1-Bencil-1H-indazol-5-il)-[5-(2-metoxi-etoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**



25 Una suspensión de 5-bromometil-4-cloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (50 mg, 0,202 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (75 mg, 4,4 equiv.) en 2-metoxietanol (1,0 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se dejó en agitación a TA durante 6 h. La reacción se diluyó con DCM, se extrajo con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente dejó 4-cloro-5-(2-metoxietoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (41 mg, 84%) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,40 (s, 3H), 3,67 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,16 (s, 1H). Una suspensión de 4-cloro-5-(2-metoxi-etoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (5 mg, 0,020 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (3 mg, 2 equiv.) y 1-bencil-1H-indazol-

5-ilamina (4,5 mg, 1 equiv, preparada de la misma manera que 1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamina pero usando cloruro de bencilo) en CH<sub>3</sub>CN seco (0,5 ml) se dejó en agitación a TA durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (1 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 1%) proporcionó el producto en forma de un aceite (1,8 mg, 21%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,16 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,48 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,1 - 7,5 (m, 8H), 7,88 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 9,56 (s, 1H); EM: 429 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 2,58 min (YMC C18 S5,4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min (partiendo con el 0% del disolvente B y terminando con el 70% del disolvente B), 4 ml/min).

### Ejemplo 121



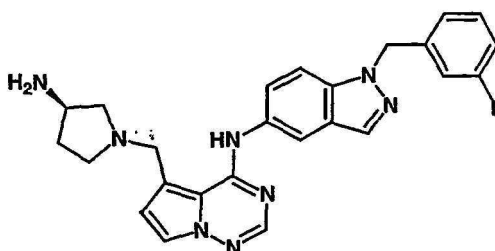
10

### [5-(2-Metoxi-etoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-il)-amina

Una suspensión de 4-cloro-5-(2-metoxi-etoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (24 mg, 0,099 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (42 mg, 5 equiv.) y 1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-ilamina (22 mg, 1 equiv, preparada de la misma manera que 1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamina pero usando cloruro de 2-picolilo) en CH<sub>3</sub>CN seco (1 ml) se dejó en agitación a TA durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (1 mm de placa sobre gel de sílice, gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 1%) proporcionó el producto en forma de un aceite (4,8 mg, 11%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,26 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,56 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,18 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 1 Hz), 8,59 (m, 1H), 9,65 (s, 1H); EM: 429 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,30 min (YMC ODS-A C18 S7, 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min (partiendo con el 0% del disolvente B y terminando con el 70% del disolvente B), 5 ml/min).

20

### Ejemplo 122



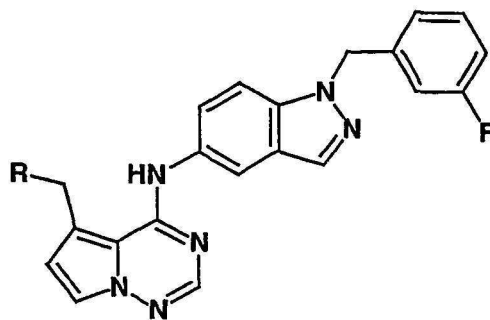
### [5-[(3R)-3-Amino-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina

Una mezcla de (5-bencenosulfonilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (100 mg, 0,20 mmol) y (3R)-3-(N-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina; (380 mg, 10 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 130 °C durante 35 h. La mezcla de reacción se recogió en DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Después de la retirada del disolvente el residuo se recogió en DCM (1,5 ml) y se añadió TFA (1 ml). Los disolventes se retiraron y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice empleando un gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 1 al 5%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (13 mg, 14%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s a, 2H), 1,66 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,87 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 3,96 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 5,58 (s, 2H), 6,49 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,8 - 7,6 (m, 7H), 7,92 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 2 Hz); EM: 457 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,15 min (YMC Xterra ODS S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

35

### Ejemplos 123 a 127

Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el **Ejemplo 122**.

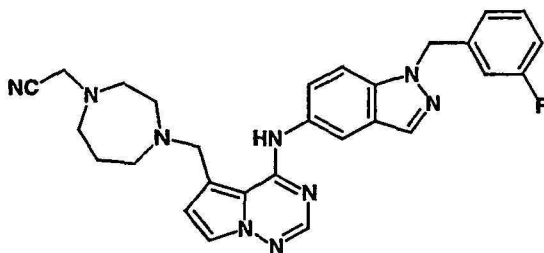


Ej.	R	Nombre del Compuesto	Tiempo de Ret. de HPLC (min)
123		[5-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,03
124		[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(piperidin-4-ilaminometil)-pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	0,98
125		[5-((3R)-3-Amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,15*
126		(±)-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(piperidin-3-ilaminometil)-pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina	0,97*
127		[5-(4-Aminometil-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina	1,53**

A menos que se indique otra cosa, los Tiempos de Retención de HPLC se determinaron usando una columna YMC S7 C18 de 3,0 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 2 minutos y un caudal de 5 ml/min. Los Tiempos de Retención de HPLC marcados con un "\*" se determinaron usando una columna YMC S7 C18 de 3,0 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 2 minutos y un caudal de 5 ml/min; con "\*\*" se determinaron usando una columna YMC ODS-A C18 S7 de 3,0 x 50 mm con un tiempo de gradiente de 3 minutos y un caudal de 4 ml/min.



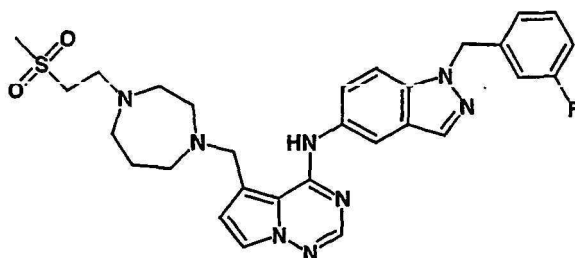
## Ejemplo 128



**[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(4-cianometil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

- 5 Se añadió bromoacetnitrilo (0,028 ml, 4 equiv.) a una solución enfriada con hielo de 5-[1,4]diazepan-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (47 mg, 0,10 mmol) y TEA (0,055 ml, 4 equiv.) en DCM (3 ml). Esto se dejó en agitación durante 1 h y después se eliminó del baño de hielo. Después de permanecer en reposo durante una noche, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice empleando un
- 10 gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 1%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (49 mg, 95%). EM: 510 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,17 min (YMC S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

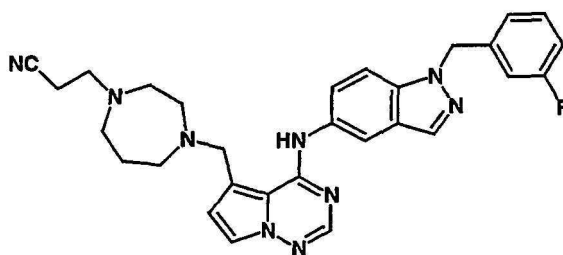
## Ejemplo 129



- 15 **[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-[4-(2-metanosulfonyl-etil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

- Se añadió metil vinil sulfona (0,042 ml, 4 equiv.) a una solución de 5-[1,4]diazepan-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (47 mg, 0,10 mmol) en DCM (3 ml). Después de agitar durante una noche, el disolvente se retiró y la purificación por cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice empleando
- 20 gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 1%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (54 mg, 93%); EM: 577 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,08 min (YMC S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

## Ejemplo 130

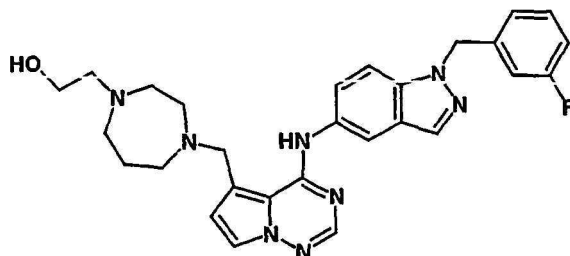


- 25 **[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-[4-(2-ciano-etil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina**

Se añadió en 3 porciones acrilonitrilo (0,302 ml, 45 equiv.) durante 2 días a una solución de 5-[1,4]diazepan-1-ilmetil-

pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (47 mg, 0,10 mmol) en DCM (3 ml) a TA. El disolvente se retiró y la purificación por cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice empleando un gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 1%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (34 mg, 64%); EM: 524 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,08 min (YMC S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

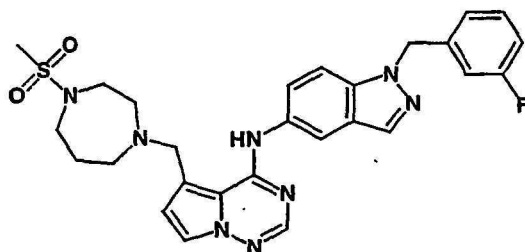
#### Ejemplo 131



#### 2-(4-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-[1,4]diazepan-1-il)-etanol

Una mezcla de 5-[1,4]diazepan-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (47 mg, 0,10 mmol), 2-bromoetanol (0,019 ml, 1,5 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mg, 2,5 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN (2,5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La reacción después se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró y la purificación por cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice empleando un gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 5%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (21 mg, 41%). EM: 515 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,15 min (YMC Xterra ODS S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

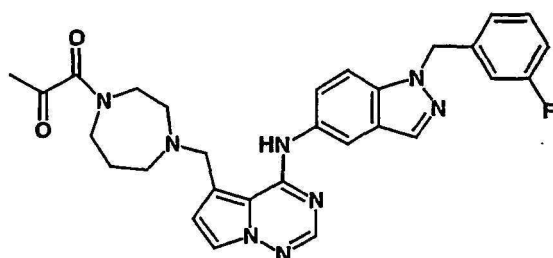
#### Ejemplo 132



#### [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,034 ml, 4 equiv.) a una solución enfrida con hielo de 5-[1,4]diazepan-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (35 mg, 0,074 mmol) y TEA (0,041 ml, 4 equiv.) en DCM (2,5 ml). Esto se dejó en agitación durante 1 h y después se retiró del el baño de hielo. Después de permanecer en reposo durante una noche, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente seguido de cromatografía radial (2 mm de placa sobre gel de sílice empleando un gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 2%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (22 mg, 54%); EM: 549 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,26 min (YMC Xterra ODS S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

#### Ejemplo 133



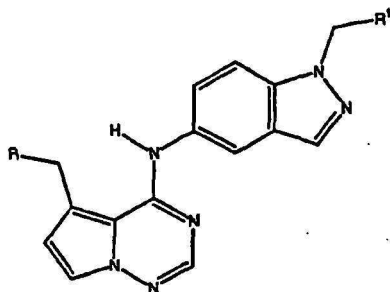
**1-(4-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-[1,4]diazepan-1-il)-propano-1,2-diona**

5 Una solución de ácido pirúvico (0,008 ml, 1 equiv.) y 5-[1,4]diazepan-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina (47 mg, 0,10 mmol) en EtOAc (3 ml) se enfrió a -16 °C y se añadió una solución de dicitohexilcarbodiimida (22 mg, 1,1 equiv.) en EtOAc (0,5 ml). Esto se dejó calentar lentamente a TA y se dejó en agitación durante una noche. La reacción se filtró y el disolvente se retiró del filtrado. La cromatografía radial del residuo (2 mm de placa sobre gel de sílice empleando un gradiente de elución con DCM que contenía MeOH del 0 al 2%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (8 mg, 14%). EM: 541 (M+H)+; Tiempo de Ret. de HPLC: 1,27 min (YMC Xterra ODS S7 C18, columna de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5 sus enantiómeros, diastereómeros, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en al que R se selecciona entre el grupo que consiste en SR<sup>2</sup>, SOR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup> y NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, heterociclo y heterociclo sustituido;

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden formar junto un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico bicíclico saturado o insaturado de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido.

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en benceno, benceno sustituido con flúor y piridina.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup> es un benceno sustituido con flúor.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R es un éter.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en: (5-[1,4]Diazepan-1-ilmetil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-5-imidazol-1-ilmetil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina; Amida del ácido 1-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidina-3-carboxílico; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina; 2-(4-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanol; 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-(3R)-pirrolidin-3-ol; (1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}piperidin-4-il)-metanol; 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidin-4-ol; (2R)-3-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-amino)-propano-1,2-diol; 2-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-amino)-etanol; 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-(3S)-pirrolidin-3-ol; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(4-cianometil-ciclohexilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina; [5-(3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-((3S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina; Amida del ácido 4-{4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperazina-2-carboxílico; 4-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperazin-2-ona; 2-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-amino)-2-metil-propano-1,3-diol; 2-({4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-amino)-propano-1,3-diol; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-piperazin-1-ilmetil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amina; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-[4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-ilmetil]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina; 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-[1,4]diazepan-5-ona; [5-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; (+)-[5-(cis-4-Amino-3-metil-piperidin-1-ilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; (+)-[5-(trans-4-Amino-3-metil-piperidin-1-ilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidin-4-ona; (1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-(+)-[1,4]diazepan-6-ol; 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-(6R)-[1,4]diazepan-6-ol; 2-(1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-piperidin-4-ilamino)-etanol; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(4-metilamino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina; [5-(6,6-Difluoro-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; (+)-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(6-fluoro-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina; 1-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-[1,4]diazepan-6-ona; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(piperidin-4-iloximetil)-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina; 2-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-

- ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetoxi)-etanol; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-(5-(piperidin-3-ilmetoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-amina; 3-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetoxi)-propano-1,2-diol; [5-(4-Amino-butoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; [5-(4-Amino-propoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; ((1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il)-[5-((2S)-morfolin-2-ilmetoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,3,4]triazin-4-il]-amina; [trans-5-(4-Amino-ciclohexiloximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; [5-(2-Amino-etoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; 3-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; {5-[(3R)-3-Amino-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; [5-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(piperidin-4-ilaminometil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina; (+)-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-[5-(piperidin-3-ilaminometil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amina; [5-(4-Aminometil-piperidin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amina; 2-(4-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-ilmetil}-[1,4]diazepan-1-il)-etanol;
- 5
- 10
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un agente diferente anti-cáncer o citotóxico formulado como una dosis fija.
- 20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la que dicho agente anti-cáncer o citotóxico se selecciona entre el grupo que consiste en: tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozol, borazol, exemestan, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, luprovida, finasterida, herceptina, metotrexato, 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, cisplatino, carboplatino, melfalan,
- 25 clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotefan, vincristina, taxol, taxotere, etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecan, topotecan y una epotilona.
9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa en una especie de sangre caliente, seleccionada preferentemente entre el grupo que consiste en cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.
- 30 10. El uso de la reivindicación 9 en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
11. El uso de la reivindicación 10 que comprende además administrar a una especie de sangre caliente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente anti-cáncer o citotóxico diferente en combinación con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 35 12. El uso de la reivindicación 11 en el que dicho agente anti-cáncer o citotóxico se selecciona entre el grupo de acuerdo con la reivindicación 8.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en una especie de sangre caliente, seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.